HAMILTON M. SINCLAIR LIBRARY
UNIVERSITY OF HAWAII

EXPERIENTIA

MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Herausgeber:
A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Bern Zürich Genève
Redaktion: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG., BASEL 10 – SCHWEIZ – SUISSE – SVIZZERA – SWITZERLAND
Telephon: Basel Nr. 49800 - Telegr.-Adr.: Edita Basel

Vol. II - Nr. 4 15. April 1946 Fr. 2.—

INHALT - SOMMAIRE - SOMMARIO - CONTENTS

K. H. Meyer et A. J. A. van der Wyk: Les propriétés mécaniques du caoutchouc . . 117
P. Rondoni: Cancro e denaturazione delle proteine 127
A. Frey-Wyssling: Zur Wasserpermeabilität des Protoplasmas 132

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires - Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

A. Faller: Die experimentelle Prüfung der Gitterfasern auf Zugbeanspruchung mit Hilfe des Mikromanipulators 138
C. Arnaudi: Intorno alle attività biochimiche dei *Flavobacterium* 138
A. Boivin, Albert Delaunay, Roger Vendrely et Yvonne Lehoult: Sur certaines conditions de la transformation du type antigénique et de l'équipement enzymatique d'un colibacille, sous l'effet d'un principe inducteur de nature thymonucléique issu d'un autre colibacille (mutation «dirigée») 139
R. Meier und K. Bucher: Einfluß antianaphylaktisch wirkender Stoffe auf die Antikörperproduktion 140
R. Meier und E. Tschopp: Zusammenhang zwischen Konzentration der 7-Methylbisdehydrodoisynolsäure im Uterus und ihrem Wachstumseffekt 141
J. Brachet: La spécificité de la réaction de Feulgen pour la détection de l'acide thymonucléique 142
J. Brachet: Localisation de la phosphatase alcaline pendant le développement des Batraciens 143
H. Guyot: Sur l'influence de l'aneurine sur la formation des nodosités bactériennes nitrogènes 143
J. Leclercq: Influence de l'humidité sur les cocons du Ver à soie *(Bombyx mori)* . . . 145
K. Fromherz: Die Blutdruckwirkung des N-Isopropyl-nor-adrenalins 146
A. L. Delaunois et H. Casier: Réponse à la remarque de M. C. Sanz: Microméthode potentiométrique pour la détermination de la cholinestérase 147

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications - Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

Einführung in die physiologische Embryologie. Von F. E. Lehmann (Verlag Birkhäuser, Basel 1945) (Ref. E. Hadorn) 148
Über die Gattung *Crumenula sensu* Rehm. Von Leopold Ettlinger (Kommissionsverlag Büchler & Co., Bern 1945) (Ref. O. Jaag) 149
Nova Acta Paracelsica. II. Jahrbuch der Schweizerischen Paracelsus-Gesellschaft (Verlag Birkhäuser, Basel 1945) (Ref. H. Birkhäuser) 149
Grundlagen der Stereochemie. Von P. Niggli (Verlag Birkhäuser, Basel 1945) (Ref. P. Bearth) 150

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia majorum – Kongreß – Regenerationes: Akademie der Wissenschaften in Wien – Zeitschrift für Naturforschung 150/152

QI
A1E9

UNIVERSAL-INDIKATOR

Lösung p_H 4–10 mit Farbskala

Sofort lieferbar!

UNIVERSAL-INDIKATOR

Papier p_H 1–10

Gegen Ende April verfügbar!

Schweizer Fabrikate

Alleinverkauf:

CARL BITTMANN

BASEL

Telephon (061) 2 22 38 Petersgraben 33

METHURAL -Tabletten

- Hohe polyvalente Wirksamkeit
- Große Verwendungs- und Dosierungsbreite
- Absolute Unschädlichkeit
- Farblosigkeit und Metallfreiheit
- Angenehmer Geschmack
- Für Kinder und Erwachsene verwendbar

INDIKATIONEN:

Gegen aerogene und Tröpfchen-Infektion, speziell bei Epidemien (Diphtherie, Scharlach, Grippe). Bei bestehender oder beginnender Angina, Erkältungen, Schluckbeschwerden, Husten etc.

Lit.: O. Acklin, Therap. Umschau, Heft Nr. 4, 1945

CILAG

SCHAFFHAUSEN

DOSIS

Für Kinder und Erwachsene: Alle Stunden eine Tablette langsam im Mund zergehen lassen. Bei erhöhter Infektionsgefahr und therapeutisch alle ½ Stunde eine Tablette

Packung à 36 Lutschtabletten Fr. 2.08 dét.
Kl.-Packung à 1000 Lutschtabletten Fr. 42.50 pro med.

Neuerscheinung

ERNST ZWINGGI
Professor an der Universität Basel

VERSICHERUNGSMATHEMATIK

Der vorliegende Grundriß der Versicherungsmathematik ist aus Vorlesungen entstanden, welche der Verfasser in den letzten Jahren an der Universität Basel über Versicherungsmathematik und die Anwendung von Verfahren der mathematischen Statistik in der Versicherungsrechnung gehalten hat. Die Darstellung umfaßt die Formen der Lebensversicherung unter Einschluß der Invalidenversicherung und will mit Ergebnissen vertraut machen, die sich in der täglichen Arbeit des Versicherungsmathematikers oder bei der Lösung besonderer Fragen als wertvoll erwiesen haben.

Der Grundriß richtet sich sowohl an Studierende wie an «Praktiker».

Inhaltsübersicht

I. Die Rechnungsgrundlagen
II. Die verallgemeinerte Versicherungsform
III. Versicherungen auf ein Leben mit individueller Prämie
IV. Versicherungen auf ein Leben mit Durchschnittsbeiträgen
V. Versicherungen auf mehrere (verbundene) Leben
VI. Variation der Rechnungsgrundlagen
VII. Ausgleichsrechnung

199 Seiten mit 16 Figuren - In Ganzleinenband Fr. 27.— - Broschiert Fr. 23.—

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

Lehr- und Handbücher der Ingenieurwissenschaften

1. Band der Sammlung

VORLESUNGEN ÜBER BAUSTATIK

BAND I

von Dr. sc. techn. FRITZ STÜSSI
o. Professor für Baustatik, Hoch- und Brückenbau in Stahl und Holz
an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.

Der vorliegende erste Band der «Vorlesungen über Baustatik» enthält in etwas erweiterter Form den Stoff, der den Studierenden der Abteilung für Bauingenieurwesen an der Eidgenössischen Technischen Hochschule im dritten Semester vorgetragen wird. Er umfaßt die Berechnung der statisch bestimmten Systeme, die Berechnung der Spannungen und elastischen Formänderungen, sowie eine Einführung in die Stabilitätsprobleme und einen Abriß einer Statik der Seile.

XI und 368 Seiten mit 336 Figuren. In Ganzleinenband Fr. 38.50. Broschiert Fr. 34.50

★

5. Band der Sammlung

MECHANIK

BAND I

von

ERNST MEISSNER†
weiland Professor
an der E.T.H., Zürich

und

HANS ZIEGLER
Professor
an der E.T.H., Zürich

Dieses Werk ist aus den Vorlesungen entstanden, welche am Lehrstuhl für technische Mechanik für die Studierenden des Ingenieurwesens, der Mathematik und Physik an der Eidgenössischen Technischen Hochschule gehalten werden. Es versucht, den theoretischen Grundlagen wie den Forderungen der Praxis gerecht zu werden und dem angehenden Ingenieur, Mathematiker oder Physiker ein solides Fundament der wichtigsten Zweige der Mechanik zu vermitteln. — Der vorliegende Band umfaßt die Statik der starren Körper, die Hydrostatik und die elementare Festigkeitslehre. In zwei weiteren Bänden wird die Behandlung der Dynamik folgen.

340 Seiten mit 409 Figuren. In Ganzleinenband Fr. 36.—. Broschiert Fr. 32.—

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

EXPERIENTIA

Vol. II - Nr. 4 Pag. 117–152 15. April 1946

Les propriétés mécaniques du caoutchouc

Par KURT H. MEYER et A. J. A. VAN DER WYK, Genève

Il y a un peu plus d'un siècle que GOODYEAR a découvert la vulcanisation du caoutchouc, procédé qui consiste à mélanger la gomme avec un peu de soufre et à chauffer le mélange sous pression. Il créa ainsi une substance dont les propriétés mécaniques et surtout élastiques sont exceptionnelles. Par ce fait le caoutchouc vulcanisé est devenu une matière indispensable; sa fabrication a donné naissance à de grandes entreprises industrielles.

Non seulement les techniciens, mais aussi les hommes de science s'occupèrent bientôt des particularités de cette substance. Ces derniers se posèrent avant tout des questions telles que: quelle est la cause de la remarquable élasticité du caoutchouc? Quelles relations existent entre ses propriétés et sa constitution chimique? De quelle façon agit le soufre qui transforme une masse plastique en une substance avec laquelle on peut fabriquer des objets qui conservent leur forme, tout en restant élastiques?

Ces problèmes ont été souvent discutés et ces derniers temps un grand nombre de travaux leur ont été consacrés. Nous allons essayer d'en extraire l'essentiel; pour faciliter la lecture de ce résumé, nous croyons cependant utile de partir de notions élémentaires[1].

1. *Elasticité et thermodynamique*

On appelle élastique un corps qui, après avoir subi une déformation par une contrainte mécanique, revient spontanément à sa forme primitive lorsque la force disparaît. Si les deux opérations: déformation et retour à la forme primitive sont conduites de telle façon qu'aucune perte d'énergie mécanique par suite de frottements n'ait eu lieu, le corps élastique restitue dans la deuxième opération la totalité du travail dépensée pendant la première; dans ce cas les deux opérations sont dites *réversibles*.

Un ressort d'acier et un ruban de caoutchouc sont deux exemples familiers d'objets élastiques, mais pour ces deux corps les causes de l'élasticité sont foncièrement différentes. C'est JOULE qui le premier a reconnu cette différence. Il constata que la température d'un ressort d'acier qu'on allonge ou qu'on comprime, ne change pas, mais que celle d'un ruban de caoutchouc s'élève lorsqu'il est étiré, et s'abaisse lorsqu'il revient à sa forme primitive.

En déformant un ressort d'acier, ce dernier accumule donc l'énergie qui lui a été fournie; nous dirons que son *énergie interne E* a augmenté. Par suite de l'extension qu'il a subi, le ressort est capable de fournir du travail mécanique en se contractant. La capacité de fournir du travail mécanique est appelée *énergie libre F*. Nous dirons donc que par l'extension du ressort, son énergie libre a augmenté de la quantité ΔF. Comme la température est restée spontanément constante, il n'y a eu aucun phénomène thermique. Si la déformation a été une opération reversible, l'accroissement de l'énergie interne sera égale à celle de l'énergie libre.

Pour interpréter ce résultat en termes de la théorie moléculaire, rappelons que le ressort est constitué par de petits cristaux facilement visibles sous le microscope. Les atomes, dans un cristal, sont maintenus dans leurs positions respectives par des forces d'attraction et de répulsion interatomiques. Par une déformation élastique, on déplace les atomes les uns par rapport aux autres, on fait du travail contre ces forces interatomiques, exactement comme on fait du travail en élevant un poids contre la force de gravitation. Par l'énergie que nous lui fournissons, le cristal acquiert de l'énergie potentielle, tout comme une horloge actionnée par un poids que nous remontons.

Pour le caoutchouc, la situation est toute différente. Un ruban de caoutchouc s'échauffe, si on l'étire, comme on peut le constater facilement en le mettant en contact avec les lèvres; en le laissant se contracter ensuite, on percevra une baisse de température. Pour maintenir constante la température du caoutchouc, il est nécessaire de lui soutirer de la chaleur pendant l'étirage et de lui en fournir pendant la contraction. On a montré que, pour certains spécimens de caoutchouc vulcanisé (caoutchouc dit «idéal»), dans un domaine assez grand d'allongement (100 à 300%), la quantité de chaleur à enlever (étirage) ou à apporter (contraction) est précisément égale au travail fourni ou récupéré[1]. Son énergie interne ne change donc pas. Le caoutchouc étiré est tout de même capable de faire du travail mécanique en se contractant: son *énergie libre* a donc augmenté, mais il a perdu une quantité

[1] C'est le Prof. WEIGLE qui nous a demandé de résumer ce qu'on sait sur le caoutchouc et de mettre ces connaissances à la portée de tous.

[1] K. H. MEYER, E. VALKÓ et G. v. SUSICH, Koll. Z. *59*, 218 (1932).

égale d'*énergie inutilisable pour le travail*. En thermodynamique, on note cette quantité de chaleur ou d'énergie inutilisable comme le produit de la température absolue et d'un facteur ΔS où S est appelé *entropie*. Ainsi nous avons en résumé, lors d'une déformation reversible et à température constante:

pour un cristal idéal:

$\Delta F = \Delta E$ (Augmentation de l'énergie libre = augmentation de l'énergie interne)

$T\Delta S = 0$ (Pas de changement de chaleur ou d'entropie)

pour un caoutchouc idéal:

$\Delta E = 0$ (Pas de changement de l'énergie interne)

$\Delta F = -T\Delta S$ (Augmentation de l'énergie libre = perte d'énergie inutilisable; diminution de l'entropie).

Ce comportement du caoutchouc qui semble extraordinaire comparé au ressort ne l'est pas, si on pense au comportement des gaz.

Lorsqu'on comprime un gaz en effet, il s'échauffe; pour ramener le gaz comprimé à la température primitive, il faut lui soustraire une certaine quantité d'énergie sous forme de chaleur. Si l'opération est conduite à température constante, cette quantité de chaleur est égale au travail fourni par la compression. L'énergie libre du gaz a donc augmenté, mais il a perdu une quantité égale d'énergie inutilisable et son entropie a diminué. Inversement, si le gaz comprimé se détend dans une machine, il a tendance à se refroidir. Pour maintenir sa température constante pendant la détente, il faut lui fournir une quantité d'énergie sous forme de chaleur qui est égale à la quantité d'énergie que l'on peut récupérer sous forme de travail mécanique de la machine. Dans les deux opérations: compression et détente, l'énergie interne du gaz n'a donc pas changé: comme pour le caoutchouc nous avons

$\Delta E = 0$ (Pas de changement d'énergie interne)

$\Delta F = -T\Delta S$ (Augmentation de l'énergie libre = perte d'énergie inutilisable; diminution de l'entropie).

Ainsi nous arrivons à la conclusion, paradoxale en apparence, que le comportement élastique du caoutchouc ressemble à celui d'un gaz et non pas à celui d'un ressort ou d'un cristal. Essayons de comprendre cela du point de vue moléculaire.

2. *Probabilité (entropie)*

On sait que dans un gaz les molécules sont en mouvement constant. Ce que nous appelons température n'est autre que la mesure de cette agitation thermique; la force avec laquelle le gaz agit sur les parois d'un récipient est due aux collisions des molécules.

L'analogie des propriétés thermodynamiques du gaz idéal et du caoutchouc idéal nous montre que la force élastique de ce dernier est due au même phénomène, c'est-à-dire à l'*agitation thermique des molécules*[1]; tandis que l'élasticité du ressort n'est due qu'au déplacement statique des molécules dans les cristaux comme nous le disions plus haut.

Regardons donc d'un peu plus près l'élasticité des gaz, autrement dit la tendance du gaz comprimé à prendre un volume toujours plus grand. Pour expliquer ce phénomène on pourrait dire ceci: supposons qu'à un moment donné les molécules soient réunies dans une moitié seulement du volume offert au gaz. Un instant après on retrouvera les molécules distribuées également dans tout le volume (à cause des mouvements thermiques) et au cours du temps on n'observera plus jamais (en réalité presque plus jamais) tout le gaz réuni dans un coin de la chambre seulement. Et l'on voit bien pourquoi il doit en être ainsi. L'état premier est extrêmement improbable, l'état de «distribution égale» ou de «désordre total», par contre, est très probable. Les phénomènes naturels tendent évidemment vers des états de plus en plus probables, c'est là une façon d'exprimer le deuxième principe de la thermodynamique. On exprime la *probabilité W d'un état* par le *nombre de façons de réaliser cet état*. Ainsi admettons que je sois dans un hôtel ne possédant qu'une chambre et que je demande de combien de façons je puis réaliser l'état «Je suis dans une chambre». La réponse est évidente: d'une seule façon. Si toutefois l'hôtel avait dix chambres, la réponse aurait été: de dix façons. L'on voit bien ainsi que plus le volume est grand, plus la probabilité de l'état du gaz qui remplit le volume est grande. C'est pour cela que le gaz occupe un volume aussi grand que possible. Mais comment peut-on mesurer expérimentalement la probabilité d'un état ou la variation de la probabilité lors de la transition d'un état à un autre état? Comme BOLTZMANN l'a montré, l'entropie S n'est qu'une façon d'exprimer la probabilité; car $S = R \ln W$; $\Delta S = R\Delta \ln W$ où R est la constante des gaz. La variation ΔS de l'entropie lors de la compression d'un gaz ou lors de l'étirage du caoutchouc peut être calculée connaissant la chaleur perdue, que l'on peut mesurer et qui est égale au produit $T\Delta S$ comme nous l'avons exposé plus haut.

Or, l'expérience nous montre que lors de l'étirage du caoutchouc à température constante son entropie diminue, par conséquent la probabilité de l'état «étiré» est moins grande que celle de l'état «non étiré»; la tendance à la contraction provient précisément de cette différence des probabilités (rappelons que $\Delta F = -T\Delta S$).

[1] J. JOULE, Phil. Trans. *149*, 107 (1859); — E. WÖHLISCH, Verh. phys.-med. Ges. Würzburg NF. *51*, 53 (1926).

Cependant le volume du caoutchouc ne change pas lors de l'étirage: la différence des probabilités ne provient donc pas du volume.

En effet nous allons voir que l'étirage augmente l'ordre, arrange les molécules d'une façon plus régulière. Or, un arrangement régulier est moins probable qu'un arrangement irrégulier. Admettons une société de dames et de messieurs, qui s'asseyent rapidement autour d'une table, chaque personne sur une chaise quelconque. Il est très peu probable qu'il en résultera l'arrangement ordonné, où une dame alterne avec un monsieur; un arrangement irrégulier est beaucoup plus probable, comme on peut du reste le calculer. Ce cas particulier est généralisable et permet d'affirmer que plus un arrangement est irrégulier plus sa probabilité est grande. Nous pouvons donc chercher l'explication de l'origine de la force élastique du caoutchouc étiré dans une moins grande probabilité de cet état par suite d'un arrangement moléculaire plus régulier.

3. *Origine de la force élastique*

Pour que l'explication probabiliste ait un sens, il faut pouvoir préciser en quoi consiste la régularité plus grande de l'arrangement moléculaire dans le caoutchouc étiré. Rappelons que la molécule de caoutchouc est constituée par de longues chaînes d'atomes de carbone[1], dans lesquelles trois liaisons simples alternent avec une double liaison de configuration cis[2] (fig. 1).

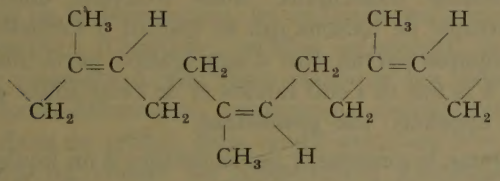


Fig. 1.

Ces *molécules caténiformes* ou filiformes, appelées aussi *chaînes à valences principales*, peuvent prendre les formes les plus diverses grâce à la rotation libre qui caractérise la liaison simple; une molécule isolée changera même constamment de forme par suite des mouvements thermiques de rotation autour des liaisons C—C (comparer fig. 2).

Il n'est cependant ni nécessaire ni même plausible de supposer que la rotation autour des valences soit entièrement libre, surtout, si la molécule caténiforme se trouve dans une phase condensée. Pour qu'une telle molécule prenne, au cours d'une observation prolongée, toutes les formes possibles, il suffit d'admettre que de temps en temps chacune de ces liaisons C—C puisse tourner autour de son axe pendant une durée qui peut être courte par rapport à celle pendant laquelle la rotation d'une liaison donnée ne se produit pas. A chaque instant il n'y a donc qu'une fraction assez faible des liaisons en rotation; un peu plus tard c'est autour d'autres liaisons C—C de la même molécule que la rotation a lieu.

Entre deux liaisons en rotation à un moment donné se trouve donc un certain nombre de liaisons immobiles à cet instant, c'est-à-dire une portion de la chaîne qui paraît rigide. La chaîne même paraît ainsi se mouvoir par sections rigides que l'on appelle *segments*. Un segment donné ne persiste pas comme tel; après un certain temps une des liaisons qu'il contient entrera à son tour en rotation, tandis que l'une de celles qui le limitent deviendra immobile. Néanmoins on peut parler de la longueur moyenne des segments; elle est mesurée par le nombre total de liaisons divisé par le nombre de liaisons effectivement en rotation à un instant donné.

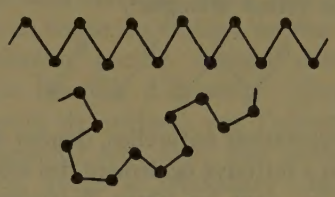


Fig. 2.

L'étude des propriétés thermodynamiques de solutions de molécules caténiformes a montré que celles-ci se comportent comme si elles étaient constituées par des segments d'une longueur de 20 à 30 liaisons[1]; une valeur analogue a été déduite de l'étude de la viscosité[2].

A l'état primitif, non déformé, toutes les formes possibles que l'on appelle isomères de constellation ont la même probabilité d'état; mais si l'on étire le caoutchouc, on oblige ces molécules caténiformes à s'allonger et à s'orienter parallèlement à la direction de l'étirage. Ainsi, certaines parties de différentes molécules prendront une forme de longueur maximum. Comme il n'y a qu'une possibilité de réalisation de cette forme, mais beaucoup de formes en lignes brisées, le nombre de possibilités d'arrangements moléculaires, soit la probabilité du caoutchouc, doit subir au total une diminution lors de l'étirage. Par suite des mouvements thermiques de rotation autour des liaisons C—C, les parties orientées des chaînes tendent à reprendre une forme plus irrégulière. Cela explique la tendance à la contraction du caoutchouc étiré (Théorie de K. H. MEYER, v. SUSICH et VALKÓ[3]).

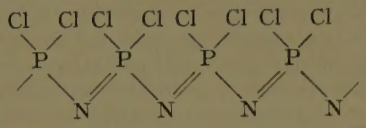
4. *Constitution chimique de différentes substances élastiques*

D'après ce qui précède, la grande déformabilité élastique reposerait uniquement sur la présence, dans le corps examiné, de molécules longues et flexibles. S'il en est ainsi, il faut que cette même structure moléculaire se retrouve dans toutes les substances élastiques. Cette conclusion a été vérifiée par l'étude de la constitution de toute une série de substances. C'est

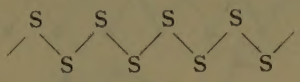
[1] C. O. WEBER, The Chemistry of India Rubber, London 1902.
[2] K. H. MEYER et H. MARK, Ber. dtsch. chem. Ges. *61*, 1934 (1928).

[1] K. H. MEYER et A. J. A. VAN DER WYK, Helv. chim. acta *27*, 854 (1944).
[2] A. TOBOLSKI, R. E. POWELL et H. EYRING, dans «The Chemistry of Large Molecules», Interscience Publishers Inc., p. 179, New York 1945.
[3] K. H. MEYER, G. v. SUSICH et E. VALKÓ, Koll. Z. *59*, 218 (1932); W. T. BUSSE, J. phys. Chem. *34*, 208 (1932); E. KARRER, Phys. Rev. *39*, 857 (1932).

ainsi qu'un composé inorganique de formules $(PNCl_2)_n$ et que l'on appelle caoutchouc minéral, est constitué par des molécules caténiformes:

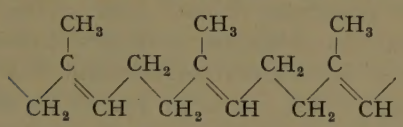


constitution qui a été confirmée par l'étude rœntgenographique[1]. Les molécules du soufre élastique qui prend naissance lorsqu'on refroidit du soufre rapidement après l'avoir porté à une température élevée, sont également de forme allongée[2].

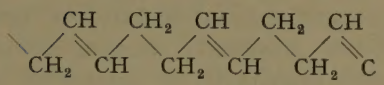


Dans les substances naturelles, douées de propriétés élastiques, on a retrouvé également des molécules caténiformes, p. ex. dans les fibres élastiques qui déterminent l'élasticité de nos artères, dans les fibrilles des muscles au repos, dans le fromage fondu et dans le gutta-percha. De même, les molécules de toute une série de substances synthétiques sont constituées par des molécules très allongées et flexibles. Voici quelques exemples:

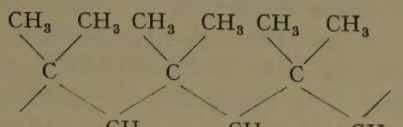
Gutta-percha (poly-transisoprène):



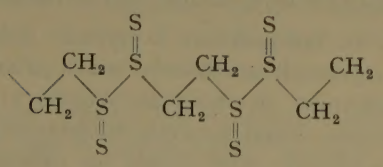
Buna (poly-butadiène):



Butyl-caoutchouc (poly-isobutylène):



Thiokol (poly-thiodisulfure d'éthylène):



5. *L'état gommoïdal*

S'il est exact de dire que toute substance douée des propriétés élastiques, caractéristiques du caoutchouc, est constituée par des molécules caténiformes, l'inverse n'est pas vrai. L'expérience a montré qu'il existe de nombreuses substances composées de molécules caténiformes, mais qui ne possèdent pas de propriétés élastiques bien marquées. En effet, toute une série de ces substances se trouvent à l'état cristallisé; les chaînes moléculaires forment des faisceaux, dont les éléments sont arrangés en un réseau cristallin, comme le révèle l'examen aux rayons X. Les maillons des chaînes sont alors immobilisés par les forces de réseaux. Les polymères caténiformes cristallisés, comme la cellulose, le sélénium cristallisé et le caoutchouc après un repos prolongé, ne sont pas élastiques.

A côté de ces substances cristallisées, il y en a d'autres, p. ex. le sélénium amorphe, l'acétate de cellulose, le polystyrène, qui se présentent dans un état amorphe comparable au verre.

La seule présence de molécules caténiformes ne suffit donc pas pour provoquer la déformabilité élastique: il faut en plus que les segments de chaînes moléculaires aient la possibilité de se déplacer par rapport aux segments des chaînes voisines, comme le peuvent les molécules dans un liquide qui s'écoule.

Dans les substances élastiques, les segments des molécules caténiformes sont donc liés à un certain nombre de leurs voisins par les mêmes liaisons qu'on trouve dans les liquides, tandis qu'entre chaque segment et les deux voisins de la même chaîne moléculaire, on trouve des liaisons à valence principale, du même type que dans les solides à très grande cohésion. A l'échelle moléculaire, nous trouvons donc une anisotropie de liaisons qui se traduit à l'échelle macroscopique par un état d'aggrégation particulier qui tient à la fois de l'état liquide et de l'état solide et que nous appelons: *état gommoïdal.*

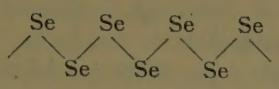
Comme le glissement des molécules d'un liquide qui s'écoule, le déplacement de segments voisins dans un morceau de caoutchouc qui se déforme, est freiné par le phénomène appelé «viscosité». En règle générale cette viscosité augmente considérablement, si la température s'abaisse. Si l'on refroidit rapidement un liquide à une température suffisamment basse pour que sa viscosité dépasse disons 10^8 poises (poise = unité cgs de la viscosité), on obtient l'état vitreux. Inversement, en chauffant une substance qui se trouve à température ordinaire à l'état vitreux et dans laquelle les liaisons entre les particules sont toutes de même nature, comme le verre ordinaire ou la poix, on obtient un liquide ordinaire.

Si nous refroidissons énergiquement un corps qui se trouve à l'état gommoïdal, le caoutchouc p. ex., on peut produire l'état vitreux; inversement toute substance composée de molécules caténiformes peut être amenée de l'état vitreux à l'état gommoïdal pour autant qu'il est possible, en élevant sa température, d'abaisser sa viscosité au-dessous d'environ 10^8 poises. En partant de ces considérations, on a trou-

[1] K. H. MEYER, W. LOTMAR et G. PANKOW, Helv. chim. acta *19*, 930 (1939).

[2] K. H. MEYER et Y. GO, Helv. chim. acta *17*, 1081 (1934).

vé que le sélénium amorphe dont les molécules sont constituées par des chaînes d'atomes[1]



devient élastique lorsqu'il est chauffé[2].

On peut également diminuer la viscosité en ajoutant un dissolvant ou une substance qui fait gonfler le polymère; par ce moyen, on peut de nouveau passer de l'état solide (cristallisé ou vitreux) à l'état gommoïdal. Dans la nature vivante, on trouve de nombreux exemples de substances élastiques, constituées par des molécules caténiformes, entre lesquelles des molécules d'eau se sont logées; citons les fibrilles des muscles, les fibres élastiques, l'enveloppe des érythrocytes.

6. *Déformation et état d'aggrégation; viscosité à petites déformations*

Nous avons vu, dans le paragraphe précédent, que l'état gommoïdal doit avoir certaines propriétés caractéristiques en commun avec l'état liquide et d'autres avec l'état solide; cherchons maintenant par quelles propriétés il diffère de ces deux derniers.

Considérons un liquide très visqueux, p. ex. un verre juste au-dessus de sa température de ramollissement. Imposons à un morceau de cette substance une déformation, p. ex. en l'étirant. Aux premiers instants de la déformation, les molécules sont écartées des positions d'équilibre qu'elles occupaient, ce qui donne naissance à une force élastique qui s'oppose à la force déformante, exactement comme cela se passe dans un cristal. Mais tandis que dans le cristal ou dans un ressort les mouvements s'arrêtent là, de sorte que la force élastique persiste et l'énergie dépensée reste accumulée, les molécules d'un liquide continuent à se mouvoir en glissant les unes par rapport aux autres. Si l'on maintient constante la déformation, l'objet se *relaxe*: la force élastique diminue au fur et à mesure que davantage de molécules auront trouvé un nouveau «creux de potentiel», c'est-à-dire jusqu'à ce que la force élastique soit tombée à zéro. Dans leur mouvement, les molécules sont freinées par la viscosité ou frottement interne qui provoque un dégagement irréversible de chaleur, donc une dissipation de l'énergie de déformation. A la fin de l'opération on a changé la forme de l'objet, mais non sa structure moléculaire: l'objet s'est *déformé plastiquement*, c'est-à-dire irréversiblement. Toute l'énergie dépensée a été dissipée.

Si par contre on maintient constante la force déformante, le «morceau» de liquide continue à se déformer; peu de temps après le début de l'opération un état stationnaire s'établit, dans lequel la vitesse de déformation est constante et dépend de la force déformante et de la viscosité. Pour maintenir l'état stationnaire, il faut constamment dépenser de l'énergie mécanique qui est continuellement transformée irréversiblement en chaleur: l'objet *coule*.

Prenons maintenant un morceau d'une substance à l'état gommoïdal et imprimons lui une déformation. Si nous maintenons celle-ci constante, l'expérience montre qu'ici encore la force diminue d'abord, mais cette fois elle tend vers une valeur finie différente de zéro. En peu de temps il s'établira un état d'équilibre; pour le maintenir aucune dépense d'énergie n'est nécessaire. Le «module d'élasticité» (quotient de la force [par unité de surface] par l'allongement [par unité de longueur]) sera donc plus grand au début de l'opération, avant la relaxation («module dynamique»), qu'après («module statique»). C'est ainsi que l'on a trouvé[1] un module de $2{,}4 \cdot 10^7$ dynes/cm^2 après $^1/_{40}$ sec contre le module statique d'environ $1 \cdot 10^7$ dynes/cm^2.

L'interprétation de ces faits expérimentaux est facile.

Lorsque un objet à l'état gommoïdal est déformé, les choses se passent au début comme dans un liquide visqueux. Les segments des chaînes sont écartés de leurs positions d'équilibre, ce qui donne naissance à une force élastique. Grâce à la flexibilité des chaînes, leurs segments vont céder à cette force élastique et, en glissant par rapport à leurs voisins vers une nouvelle position d'équilibre, provoquer un dégagement irréversible de chaleur, dû à la viscosité. Cependant le fait qu'un segment donné ne peut pas s'écarter de ses deux voisins qui appartiennent à la même chaîne, limite ses possibilités de déplacement, entrave qui n'existe pas dans un véritable liquide. Il en résulte que la constellation de chaque chaîne en est affectée: les segments vont s'aligner plus ou moins complètement. Les chaînes moléculaires adoptent donc une forme plus droite, c'est-à-dire moins irrégulière. Comme nous avons vu, cette diminution de l'irrégularité donne naissance à une nouvelle force élastique, celle précisément qui est caractéristique de l'état gommoïdal; elle ira en augmentant jusqu'à ce qu'elle compense la force appliquée. A ce moment, la déformation s'arrête.

La viscosité qui freine la déformation réversible c'est-à-dire la viscosité lors de petites déformations, a été déterminée à l'aide de l'amortissement d'oscillations de torsion lentes et extrêmement petites, imposées à un fil de caoutchouc[2]. Elle s'élève à environ 10^6 poises; elle est 100 millions de fois plus grande que la viscosité de l'eau et correspond à celle d'une graisse très consistante.

[1] A. J. Bradley, Phil. Mag. [6] *48*, 47 (1924).
[2] K. H. Meyer et J. F. Sievers, Naturwiss. *25*, 171 (1937).

[1] A. Kosten, Proc. Rubber Technol. Conf., p. 987, London 1938.
[2] A. J. A. van der Wyk, Proc. Rubber Technology Conf., p. 985, London 1938.

Cette viscosité a une grande importance technique, car la température d'un objet soumis à des déformations répétées et rapprochées, comme un pneu p. ex., s'élève d'autant plus que la viscosité est plus grande. On a constaté que la viscosité des caoutchoucs synthétiques est plus grande que celle du produit naturel de sorte que l'on a été obligé, p. ex. pour la fabrication de pneus pour camions, d'ajouter au produit synthétique une certaine proportion de caoutchouc naturel pour éviter un échauffement excessif pendant l'usage.

On peut aussi abaisser la viscosité en ajoutant des «plastifiants» p. ex. de l'acide stéarique, mais on est limité dans la proportion de ces adjonctions, si l'on ne veut pas compromettre la solidité du matériel.

7. *Grandeur de la force élastique*

La flexibilité des molécules caténiformes est liée, comme nous l'avons vu, à la libre rotation autour des liaisons simples. D'autre part, la force élastique provient de l'arrangement moins probable des chaînons dans un objet déformé. Toute molécule caténiforme à liaisons simples se comportera donc de façon semblable lors de la déformation d'un corps gommoïdal. Une même déformation donnera lieu à un arrangement analogue des chaînons, il en résultera une même diminution de la probabilité et donc une même force élastique. En d'autres termes, la force élastique doit être indépendante de la nature chimique ou du poids moléculaire de la substance gommoïdale examinée; elle ne doit pas varier sensiblement, si la chaîne moléculaire présente quelques ramifications ou liaisons transversales avec d'autres molécules.

Ces conclusions se trouvent confirmées par l'expérience[1]. Dans le tableau suivant nous avons porté les modules d'élasticité ε (quotient de la force par cm² de section et de l'allongement par cm de longueur). M signifie le poids moléculaire moyen de la substance examinée, déterminée par une méthode osmotique ou autre et M^* le poids moléculaire moyen de la portion de la chaîne entre deux liaisons latérales ou «ponts».

Tableau 1

A. *Polymères constitués de molécules filiformes libres (non réticulés)*

	M	ε
Caoutchouc mastiqué non vulcan.	130000	$0{,}7 \cdot 10^7$ dynes/cm²
Caoutchouc de Latex non vulcan.	400000	$1{,}2 \cdot 10^7$ „ „
Poly-isobutylène	250000	$0{,}8 \cdot 10^7$ „ „
Poly-chloro-phosphornitrile	—	$2{,}0 \cdot 10^7$ „ „
Soufre élastique	> 3000000	$0{,}6 \cdot 10^7$ „ „

B. *Polymères constitués de molécules liées entre elles par des liaisons transversales (réticulés).*

	M^*	ε
Caoutchouc faiblement vulcanisé (3% de soufre, dont 1,5% comb.)	2000	$1{,}2 \cdot 10^7$ dynes/cm²
Caoutchouc vulcanisé (7% de soufre, dont 3% comb.)	1000	$1{,}2 \cdot 10^7$ „ „
Buna 85 vulcanisé (7% de soufre, dont 3% comb.)	1000	$1{,}2 \cdot 10^7$ „ „
Néoprène vulcan. (10% d'oxyde de magnésium)	?	$2{,}0 \cdot 10^7$ „ „

C. *Polymères d'origine biologique*

	M^*	ε
Fibrilles musculaires[1]	—	$0{,}8 \cdot 10^7$ dynes cm²
Fibres élastiques	—	$1{,}4 \cdot 10^7$ „ „

On voit d'après ce tableau combien le module d'élasticité est peu sensible à des variations très grandes de la nature chimique et en particulier du poids moléculaire de la substance examinée.

8. *Limites de la déformation*

A l'état non déformé, les molécules caténiformes d'une substance gommoïdale ont, d'après notre hypothèse, des formes très irrégulières. Elles doivent former des espèces de pelotes qui s'interpénètrent complètement, car le poids spécifique du caoutchouc amorphe est à peine différent du poids spécifique du caoutchouc cristallisé, dans lequel les chaînes sont toutes orientées parallèlement.

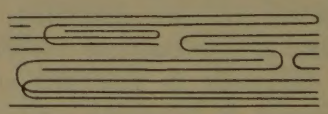


Fig. 3. Fils moléculaires entrelacés dans un morceau de caoutchouc étiré au maximum.

La texture moléculaire rappelle ainsi celle du feutre ou de l'ouate. Lorsqu'on étire un peu d'ouate, chaque fil est sollicité par tous ses voisins; des parties plus ou moins grandes de chaque fil vont s'orienter parallèlement à la direction de l'étirage, mais d'autres forment des plis et des boucles qu'on ne peut supprimer lentement qu'en appliquant une force beaucoup plus grande qui conduit rapidement à une rupture (comp. fig. 3).

[1] K. H. MEYER et A. J. A. VAN DER WYK, J. Polymer Science, *1*, 49 (1946).

[1] Les fibrilles forment environ le 30% de la fibre, dont le module a été déterminé à $0{,}25 \cdot 10^7$ dynes/cm². (F. J. M. SICHEL, Z. cell. comp. Physiol. *5*, 2 (1934).

Il n'y a aucune raison pour supposer qu'en principe les choses se passent différemment avec des fils de dimensions moléculaires. En effet, le comportement à l'étirage des polymères caténiformes à l'état gommoïdal est entièrement conforme à ce modèle. Après un allongement de 5 à 7 fois de la longueur initiale, le module d'élasticité augmente rapidement, et on se trouve tout près de la limite de rupture.

9. *Relations quantitatives*

Les conceptions exposées ci-dessus ont inspiré plusieurs travaux, dans lesquels différents auteurs ont essayé d'appliquer la mécanique statistique au problème de la déformation élastique du caoutchouc et de substances analogues.

A la base de tous ces travaux se trouvent deux hypothèses qui nous paraissent inacceptables: d'après la première, la force déformante n'agit sur chaque molécule qu'en quelques endroits déterminés, p. ex. aux extrémités de la chaîne ou bien, si les chaînes portent des liaisons transversales, aux ponts à valence principale qui relient deux chaînes voisines. En réalité la force déformante agit par l'intermédiaire de tous les segments voisins sur tous les segments de la chaîne considérée. Au cours de ces calculs on admet en outre implicitement ou explicitement que les segments d'une molécule caténiforme se comportent p. ex. dans un morceau de caoutchouc étiré exactement comme si la molécule faisait partie d'un gaz infiniment raréfié. Cette dernière hypothèse, dont la valeur nous paraît tout aussi douteuse que celle de la première, permet d'appliquer des méthodes de calcul qui s'apparentent étroitement à la théorie cinétique classique. Malgré cela, les résultats des différents auteurs ne sont point concordants, chacun d'eux ayant introduit encore d'autres «simplifications» dans ses calculs. Nous allons citer les valeurs, calculées par différents auteurs, du module d'élasticité ε en fonction du poids moléculaire M (ou du poids de la partie de la molécule située entre deux points d'attaque de la force déformante, M^*), de la densité ϱ et de la température absolue T, R étant la constante des gaz parfaits.

Auteur		Remarques
W. Kuhn[1] (1936)	$\varepsilon = 7\,\frac{RT\varrho}{M}$	Polymères caténiformes non réticulés
W. Kuhn[2] (1938)	$\varepsilon = 7\,\frac{RT\varrho}{M^*}$	Polymères caténiformes réticulés
W. Kuhn[3] (1945)	$\varepsilon = \frac{24}{5}\,\frac{RT\varrho}{M^*}$	Polymères caténiformes réticulés
F. H. Müller[4] (1941)	$\varepsilon = \frac{3}{5c}\,nkT\sqrt{\frac{m}{M^*}}$	Polymères caténiformes réticulés c = facteur numérique, environ = 1 n = nombre d'Avogadro par cm³ k = constante de Boltzmann m = poids moléculaire du résidu monomère
J. T. Wall[5] (1942)	$F = \frac{RT}{M^*}\,\varrho\left(\frac{l}{l_0} - \frac{l_0^2}{l^2}\right)$	F = force élastique exercée sur un cylindre de 1 cm² de section qui a été allongé de l_0 à l
H. Pelzer[6] (1938)	$\varepsilon = \frac{FkT\sqrt{2}}{b\left(\frac{M^*}{m}\right)^{7/6}}\left(fN\frac{\varrho}{m}\right)^{2/3}$	F = fraction du nombre de chaînes actives dans la direction de la fraction par rapport au nombre total de chaînes par cm² de section k = constante de Boltzmann b = longueur du résidu monomère m = poids moléculaire de ce dernier f = nombre de liaisons à rotation libre dans le résidu
E. Guth[7] (1941)	$\varepsilon = \frac{3qkT}{\frac{M^*}{m}\,b\cos\frac{\alpha}{2}}\left[1 + 2\,\frac{l_0^3}{l^3}\right]$	q = nombre de chaînes par cm² de section normale à la direction de traction m = poids moléculaire du résidu monomère b = longueur de ce dernier $\alpha = 109^0\,36'$ (angle tétraédrique) l/l_0 = allongement relatif de l'objet

[1] W. Kuhn, Koll. Z. *76*, 258 (1936).
[2] W. Kuhn, ib. *85*, 3 (1939).
[3] W. Kuhn, Exper. *1*, 6 (1945).
[4] F. H. Müller, Koll. Z. *95*, 171 (1941).
[5] J. T. Wall, J. chem. Physics *10*, 132 (1942).
[6] H. Pelzer, Sitz.-Ber. Akad. Wiss., Wien, IIb, *147*, 72 (1938).
[7] E. Guth, Industr. Eng. Chem. *33*, 625 (1941).

Nous constatons que toutes ces équations[1] s'accordent à indiquer que ε dépend de M et de M^*, ce qui est en contradiction absolue avec l'expérience, comme le montre le tableau 1. Mais puisque on accorde actuellement beaucoup d'intérêt à ces formules et qu'on les retrouve même déjà dans des ouvrages didactiques, nous croyons utile d'insister sur le fait qu'aucune ne représente les faits expérimentaux.

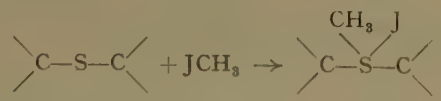
10. *Déformation plastique et vulcanisation*

Si l'on étire un morceau de caoutchouc non vulcanisé et que l'on maintient constante la déformation, on constate que la force élastique diminue lentement: l'objet se *relaxe*. En même temps, la biréfringence décroît. Cela indique que les chaînes moléculaires d'abord étirées et orientées se désorientent à nouveau. Si après un certain temps on supprime la force déformante, le morceau de caoutchouc ne revient plus à sa forme primitive: la déformation est devenue permanente (déformation dite «*plastique*»), mais les propriétés de l'échantillon déformé sont celles d'un caoutchouc amorphe. Les molécules entières se sont donc déplacées en glissant les unes sur les autres et ont repris leur forme irrégulière primitive. L'hypothèse de la rigidité («Formbeständigkeit») des molécules caténiformes ne paraît guère compatible avec ces phénomènes.

La viscosité qui s'oppose à la relaxation ou déformation plastique est plus grande que la viscosité s'opposant à la déformation élastique; elle peut prendre des valeurs allant jusqu'à l'infini. Elle dépend de la longueur des chaînes moléculaires, du degré de déformation, de la température, du traitement préalable de l'échantillon, etc.

Cette déformabilité plastique constituait précisément une des difficultés principales de l'utilisation du caoutchouc brut; elle est supprimée par la *vulcanisation.*

Cette opération, qui consiste en principe à traiter le caoutchouc par du soufre, conduit d'après C. O. WEBER[2] à la formation de ponts de soufre entre deux atomes de carbone appartenant à deux molécules différentes. Ces ponts peuvent être mis en évidence par la réaction de l'iodure de méthyle avec le caoutchouc vulcanisé[3].



Le néoprène (poly-chloroprène), un caoutchouc synthétique, ne se vulcanise pas avec du soufre, mais avec de l'oxyde de magnésium:

Par la vulcanisation, les fils moléculaires sont reliés entre eux en un réseau très lâche et irrégulier, appelé aussi réticule ou filet tridimensionnel[1] (fig. 4). Pratiquement toutes les molécules font partie de ce réticule et forment ainsi une ou plusieurs molécules spongieuses géantes pour lesquelles la notion de «poids moléculaire» cesse d'avoir un sens.

Dans un caoutchouc vulcanisé, on ne trouve donc pratiquement plus de chaînes libres de se déplacer entièrement les unes par rapport aux autres. De cette manière, on explique à la fois la résistance à la déformation plastique et l'insolubilité de la gomme vulcanisée.

Fig. 4. Etablissement des ponts de soufre entre les molécules caténiformes par la vulcanisation.

Cependant, au début de la vulcanisation du caoutchouc ou par une vulcanisation très faible, on n'obtient pas le stade «filet». Considérons en effet une molécule caténiforme quelconque; au début de la réaction elle se fixera par un seul pont à une de ses voisines, de sorte que le premier effet de la vulcanisation est la production de molécules deux fois plus grandes. Ce processus continue avec accroissement progressif du poids moléculaire. Mais au fur et à mesure que le nombre de ponts augmente, les chances d'établissement d'une liaison entre deux atomes de carbone appartenant à la même molécule s'accroissent. Il y a alors formation de structures cycliques, puis d'un espèce de filet dont les mailles, très grandes d'abord, deviennent de plus en plus serrées pour aboutir finalement à la formation d'un véritable solide qu'on appelle ébonite et qui contient environ 30% de soufre. A ce moment, l'élasticité typique a naturellement disparu.

Pour des déformations modérées, le module d'élasticité n'est d'abord que très peu changé par la vulcanisation. Mais lorsqu'on étire au delà d'une certaine limite, variable avec le pourcentage de soufre combiné et qui correspond à l'extension complète des mailles du filet moléculaire, le module augmente brusquement. En d'autres termes: une vulcanisation moyenne ne change pas ou change peu la force élastique, mais diminue les limites de l'extensibilité.

[1] Voir aussi les équations proposées par P. FLORY et REHNER, J. chem. Phys. *11*, 512 (1943), et par L. R. G. TRELOAR, Trans. Far. Soc. *62*, 83 (1946).

[2] C. O. WEBER, The Chemistry of India rubber, London 1902.

[3] K. H. MEYER et W. HOHENEMSER, Helv. chim. acta *18*, 88 (1935).

[1] K. H. MEYER et H. MARK, Ber. dtsch. chem. Ges. *61*, 1948 (1928).

La vulcanisation peut être accentuée par l'adjonction de suie et d'oxyde de zinc finement divisé. Les particules solides se fixent aux segments voisins et jouent ainsi le rôle des nœuds du filet. En variant les proportions de soufre, de suie et d'oxyde de zinc, on peut ainsi grandement modifier les propriétés mécaniques d'objets en caoutchouc.

11. *Transformations irréversibles: rupture des chaînes*

Au lieu d'analyser les propriétés mécaniques en soumettant le caoutchouc à l'étirage, nous aurions pu choisir un autre mode de déformation, comme le cisaillement. Après avoir soumis dans un appareil spécial, nommé «rhéomètre», le caoutchouc à un cisaillement très poussé, on constate que ses propriétés ont changé irréversiblement. Son poids moléculaire a fortement baissé, de 500 000 à 150 000 p. ex. En outre, la benzine dans laquelle le caoutchouc primitif n'est pas complètement soluble, le dissout maintenant avec facilité. Une certaine proportion des valences principales ont donc été rompues; le caoutchouc a été «dégradé».

Dans la technique, on fait passer le caoutchouc brut, avec éventuellement des substances de remplissage ou des ingrédients de vulcanisation, entre deux rouleaux d'acier chauffables à la vapeur, qui tournent à des vitesses différentes, de sorte qu'il est soumis à un cisaillement très énergique. Ce procédé, dit «mastication», dégrade le caoutchouc et le rend plastique, ce qui en facilite le moulage.

Soumis au cisaillement dans le rhéomètre à 97° C, ce caoutchouc dégradé se déforme d'abord rapidement, avec une vitesse qui correspond à une viscosité de 10^3 poises; puis cette vitesse de déformation tend progressivement vers une valeur très petite. Si à ce moment on augmente le couple, la vitesse s'accroît dans des proportions considérables. En d'autres termes: la viscosité du caoutchouc diminue, si la force déformante augmente (tandis que celle des liquides ordinaires en est indépendante). Mooney[1] trouve p. ex. que la viscosité à 97° C tombe à un centième de sa valeur lorsque la force augmente dans la proportion de 1 à 10.

Qualitativement, ce comportement s'explique facilement: lorsque le caoutchouc «coule», la forme des molécules est certainement influencée par la force déformante. Il n'est pas étonnant que ce changement de texture provoque une variation de la viscosité.

Il nous paraît inutile de chercher, pour des propriétés aussi complexes, des relations numériques, déduites de modèles. On a par exemple émis l'hypothèse que les substances gommoïdales sont constituées par un certain nombre de composants, caractérisé chacun par des liaisons et donc par une élasticité et une viscosité particulières[2,3]. Chacun de ces composants est représenté par un modèle, constitué par un ressort (correspondant au module d'élasticité) et un amortisseur (symbolisant le coefficient de viscosité). En connectant en parallèle ou en série ces modèles, on obtient un système mécanique qui peut représenter certaines particularités dynamiques du caoutchouc, mais est entièrement en défaut pour traduire p. ex. la variation de la viscosité avec la force déformante. Par ailleurs, dans un pareil système mécanique, l'amortissement (c'est-à-dire la viscosité) est égale à la somme des amortissements de chaque composant. Or, l'expérience a montré que même dans les mélanges liquides les plus simples, la viscosité du mélange n'est pas égale à une somme de viscosités partielles[1]; la superposition est beaucoup plus compliquée[2].

12. *La cristallisation du caoutchouc*

Après une longue période de repos, en hiver particulièrement, le caoutchouc naturel devient dur: il gèle. Au microscope on ne peut guère distinguer des facettes cristallines, mais le diagramme aux rayons X est celui d'une poudre cristalline, mélangée à une proportion variable de matière amorphe. Les cristaux sont très petits ou imparfaits. La partie amorphe cimente ces cristallites; la grande solidité de l'ensemble montre que ce ciment doit être constitué par des portions de chaînes qui ne sont pas figées dans les cristallites, mais les relient entre eux en passant d'un domaine cristallisé dans un domaine amorphe, puis dans un autre cristallite. La cohésion des cristallites entre eux est donc du type à valences principales. S'il n'en était pas ainsi, la cohésion du caoutchouc cristallisé ne serait pas plus grande que celle d'un morceau de paraffine.

Les cristallites n'ont donc pas de surfaces définies Ce sont plutôt de petites régions dans lesquelles l'arrangement des molécules caténiformes est tout à fait régulier. De chaque cristallite, les chaînes moléculaires sortent donc comme les franges d'un tapis. En étudiant la gélatine et le collagène, Gerngross, Herrmann et Abitz[3] ont reconnu cette sorte particulière de cristallites et leur ont donné le nom de «*micelles à franges*» («Fransenmizellen») (fig. 5)

Ces textures en micelles à franges ont été observées dans de nombreux polymères naturels, comme les fibres collagènes des tendons, les fibres cellulosiques, les fils de soie naturelle ou encore les grains d'amidon.

Dans le caoutchouc, la vitesse de cristallisation est très petite. On peut énormément accélérer ce processus en étirant le caoutchouc. Manifestement la cristalli-

[1] M. Mooney, Physics 413 (1936).
[2] K. Bennewitz et H. Rötger, Physik. Z. *40*, 416 (1939).
[3] W. Kuhn, Z. physik. Chem. (B) *42*, 1 (1939).

[1] A. J. A. van der Wyk, Nature *138*, 845 (1935).
[2] Nous attirons l'attention sur les travaux fondamentaux sur la mécanique des corps déformables de Karl Weissenberg[4]. Ces travaux, qui sont beaucoup trop peu connus, comprennent une analyse complète des relations quantitatives générales ou spéciales qu'il est possible de formuler.
[3] O. Gerngross, K. Herrmann et W. Abitz, Biochem. Z. *228*, 409 (1930). Application de leur théorie au caoutchouc: K. H. Meyer, E. Valkó et G. v. Susich, l. c.
[4] K. Weissenberg, Abh. preuß. akad. Wiss. physik.-mathem. Klasse *27*, 605 (1931); Arch. Soc. phys. et nat. Genève *17*, 44, 130 (1935).

sation est considérablement facilitée par l'orientation parallèle de portions de chaînes par suite de l'étirage.

Ici encore, d'autres substances élastiques ne se comportent pas différemment. Ainsi le sélénium ou le soufre à l'état gommoïdal cristallisent rapidement, si on les étire. Le comportement du contenu visqueux et élastique de la glande séricigène du ver à soie est particulièrement intéressant[1]: il se laisse étirer à environ sept fois sa longueur et se contracte ensuite comme un morceau de caoutchouc, si on le lâche tout de suite.

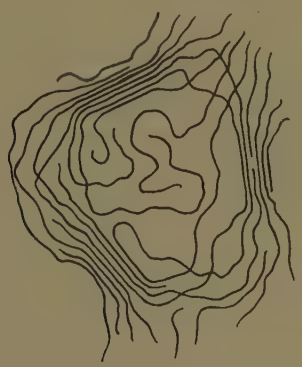


Fig. 5. Micelles à franges dans un morceau partiellement cristallisé.

Mais si on maintient la déformation pendant quelques secondes seulement, le fil se durcit et ne se contracte plus: sa cristallisation peut alors être mise en évidence à l'aide des rayons X.

C'est du reste de cette façon que le fil de soie naturelle comme aussi les fils des toiles d'araignée prennent naissance: le contenu des glandes séricigènes, éjecté à travers un orifice très fin, est étiré par l'animal et cette déformation provoque la cristallisation. Un procédé analogue est employé pour la fabrication de la soie artificielle: La solution cellulosique est expulsée à travers un trou fin dans un bain coagulant qui la transforme en une masse élastique; celle-ci est étirée au fur et à mesure de sa naissance en un fil qui est d'autant mieux cristallisé que l'étirage a été plus énergique.

Une cristallisation partielle influence les propriétés mécaniques d'une substance gommoïdale: les segments des chaînes fixées par des forces de réseau ne peuvent plus se déplacer. L'effet ainsi produit est comparable à celui que l'on obtient par la vulcanisation; dans les deux cas la relaxation est limitée et la déformation plastique se trouve diminuée. Cette explication rend compte d'un phénomène paradoxal: quand un morceau de caoutchouc non vulcanisé est soumis à une faible tension constante, il continue à s'allonger, il coule. Mais si on le soumet à une tension beaucoup plus grande, sa longueur se stabilise rapidement à cause de la cristallisation partielle qui supprime la plasticité.

[1] K. H. MEYER et J. JEANNERAT, Helv. chim. acta *22*, 22 (1939).

Il résulte de tout ce qui précède que presqu'aucune relation quantitative valable n'a pu être tirée de l'étude du caoutchouc. Ceci est dû en partie à la complexité du matériel. En effet, chaque morceau de caoutchouc est un individu distinct. Il peut se différencier d'autres échantillons par le poids moléculaire moyen, la répartition des poids moléculaires, le degré de vulcanisation, le traitement mécanique pendant la fabrication, etc. Nous croyons qu'il sera indispensable d'étudier d'abord les propriétés de substances de constitution plus simple et mieux définie, p. ex. de liquides composés d'une seule sorte de molécules caténiformes d'un poids moléculaire de l'ordre de 10^3 et d'avancer ensuite dans le domaine des polymères synthétiques et naturels.

Dans cet exposé sommaire nous avons laissé de côté un grand nombre de phénomènes intéressants et peut-être même importants du point de vue technique. En outre les méthodes expérimentales de mesure de l'entropie, de l'élasticité, de la viscosité et de la plasticité n'ont à dessein pas été traitées. Nous avons voulu rendre facile un premier contact avec cette partie de la science qui s'occupe de l'état gommoïdal et montrer à quel point cet état est fréquent dans la nature organisée.

Cependant nous désirons attirer l'attention du lecteur sur le danger qu'il peut y avoir à suivre de trop près le «modèle» mécanique qui nous a servi à expliquer de façon qualitative les propriétés du caoutchouc. Car s'il est souvent utile de concrétiser les notions d'une théorie générale à l'aide de modèles macroscopiques, il paraît impossible de baser une théorie exacte sur des modèles. Le modèle reste toujours un modèle, et n'est qu'une approximation de la réalité.

Summary

A survey of recent work on the theories of the peculiar mechanical behaviour of substances with rubber-like properties is given. All the theories are based on the assumption that these substances (including rubber itself) are composed of very long, flexible chain-molecules. Any segment of a chain is linked to two neighbouring segments by bonds similar to those which are present in typical solids and to all other neighbours by linkages like the bonds prevailing between the particles of liquids. The chain molecules are intermingled so as to form a kind of a felt.

This state of aggregation is intermediate between the solid and the liquid; it is called the rubber-like state (état gommoïdal). Elasticity, viscosity and plastic flow as well as the influence of crystallization, vulcanization and degradation are discussed in terms of this theory.

Cancro e denaturazione delle proteine

Di P. Rondoni, Milano

Le ricerche sperimentali di questi ultimi anni hanno dimostrato l'azione cancerogena di un gran numero di sostanze, delle radiazioni ionizzanti e di alcuni parassiti (vermi), vale a dire la molteplicità eziologica di questa forma di degenerazione cellulare, rappresentata dalla malignità biologica. In realtà noi possiamo considerare la trasformazione maligna della cellula proprio come una degenerazione, vale a dire come l'allontamento di uno stipite cellulare dal tipo normale, con sottrazione di esso alle leggi della correlazione organismica, con perdita di alcune differenziazioni e di certe polarità, nonchè della sensibilità ai fattori regolatori. Inoltre la cellula cancerizzata è molto labile, come hanno particolarmente sostenuto A. Fischer[1], A. Fischer e Parker[2]: questi autori hanno anzi ammesso che il carattere fondamentale di questa cellula non è la sua attività proliferativa, ma piuttosto la sua *tendenza a morire*, mentre la moltiplicazione sfrenata non ne sarebbe che una conseguenza secondaria, considerabile come uno sforzo rigenerativo continuo che non conduce mai alla riparazione («il cancro è una piaga che non guarisce mai»). Senza aderire completamente a questa opinione estrema, bisogna riconoscere che in questa cellula c'è una profonda disorganizzazione dei sistemi colloidali del citoplasma, di cui certe alterazioni morfologiche sono l'espressione ad una scala superiore e microscopica, ma che verosimilmente consistono in alterazioni ultrastrutturali, a livello delle relazioni intermolecolari, al di sotto della visibilità microscopica e al di sopra delle strutture intramolecolari ed atomiche di dominio della chimica. Noi adottiamo qui questa espressione di *ultrastruttura* nel senso di Rinne[3], e secondo la applicazione che ne ha fatto in biologia H. H. Pfeiffer[4], che parla di *leptonica* del protoplasma o *citoleptonica*, per significare le strutture intermedie fra quelle puramente chimiche e quelle microscopiche, ossia un dominio il cui studio dovrebbe essere soprattutto attaccato con metodi fisici. Questo studio potrebbe rivelare dei fatti interessanti in riguardo alla cellula neoplastica. Le note ricerche di Kögl[5] e collaboratori trovano qui il loro posto: l'anomalia delle proteine tumorali (la cui presenza regolare nei tumori e specificità incontra oggi dei dubbi) non concerne la composizione chimica, ma la configurazione molecolare e precisamente la disposizione delle masse atomiche nello spazio, con una perfetta eguaglianza delle proprietà non vettoriale dei composti. Questa anomalia puramente stereochimica dovrebbe produrre semplicemente una anormalità nelle relazioni tra le molecole proteiche da un lato, coi loro isolotti di aminoacidi della serie non fisiologica d– lungo le catene peptidiche, e le molecole degli enzimi proteolitici normali dei tessuti dall'altro: questi enzimi, avendo una elevata specificità sterica, non potrebbero esercitare la loro funzione demarcante e difensiva e permetterebbero dunque alla proteina patologica di essere continuamente riformata. Non si è generalmente disposti a spiegare in questo modo un po' semplicista la malignità, ma in ogni caso le osservazioni di Kögl hanno il merito d'avere richiamato i biologi su di una nuova via, la quale si distacca dalla ricerca puramente chimico-analitica dai resultati fino ad ora assai modesti in riguardo alla composizione dei tessuti neoplastici.

Fino dal 1933 io[1] ho parlato di *sdifferenziazione chimica* del protoplasma nel cancro: io intendevo con ciò una semplificazione chimico-strutturale con perdita di certe proprietà normali, ciò che più recentemente Graffi[2] ha espresso, affermando che questo protoplasma è diventato *sordo* agli stimoli della coordinazione e della differenziazione. La cellula neoplastica vive ad un livello più basso della cellula normale d'origine, essa attinge sovente l'energia necessaria per la sua moltiplicazione a delle reazioni di tipo fermentativo, alla glicolisi, meno esigente della respirazione od ossidazione integrale in riguardo alla conservazione delle integrità strutturali. Proprio come nella cellula cancerosa si comporta il metabolismo ossidoriduttivo delle cellule danneggiate da un veleno, da azioni meccaniche o fisiche, insomma delle cellule in stato di degenerazione, ossia in preda ad un processo regressivo. Ci pare che anche la cancerizzazione debba classificarsi tra i processi regressivi, ad onta della attitudine della cellula a moltiplicarsi: un processo regressivo del tutto speciale, che rispetta gli apparecchi della divisione cellulare, del resto anch'essi più o meno alterati.

La vita è un fenomeno estremamente improbabile dal punto di vista fisico-matematico: come dice Lecomte du Noüy[3] in un libro veramente geniale (pag. 167): «Si l'on concevait un savant, mathématicien et physicien parfait, mais totalement ignorant de la chimie biologique et de la biologie, il est probable qu'il démontrerait facilement qu'il ne peut exister de molécules telles que les protéines ou les diastases, et que la vie est inconcevable». Le sintesi biologiche infatti portano la materia da uno stato più probabile ad uno stato meno probabile, poichè esse creano delle

[1] A. Fischer, Le cancer, n° 2 (1935).
[2] A. Fischer and Parker, Brit. J. exp. Pathol. *10*, 312 (1929).
[3] Rinne, Koll. Z. *61*, 304 (1932).
[4] H. H. Pfeiffer, Koll. Z. *96*, 355 (1941).
[5] Kögl und Erxleben, H. S. Ztschr. phys. Chem. *258*, 57 (1939); *264*, 198 (1940).

[1] Rondoni, Cancro, *4*, 203 (1933).
[2] Graffi, Z. Krebsforsch. *50* (1936), 499 (1940).
[3] Lecomte du Noüy, L'homme devant la Science. Flammarion, Paris 1939.

polarità, delle differenziazioni, delle dissimmetrie, dunque un *ordine* con delle disposizioni specifiche e della finalità. Si può dire quindi che i fenomeni più caratteristici della vita (sintesi) sono marcati da una diminuzione del grado di probabilità del sistema organico. Ora in tutte le trasformazioni di energia del mondo inorganico (processi irreversibili) c'è sempre una parte di energia che è sottratta ad una qualsiasi trasformazione ulteriore e che quindi refluisce verso uno stato di uniformità, di equilibrio e di livellamento: è questa quota di energia che si chiama *entropia*, la quale dunque in tutti questi processi presenta un aumento (seconda legge della termodinamica o legge di Carnot-Clausius). Si può esprimere secondo Boltzmann la entropia anche in termini di probabilità: l'entropia è proporzionale al grado di probabilità di un sistema:

$$E = k \cdot \ln P + C .$$

Ciò vuol dire che nei fenomeni più comuni dell'universo si ha con l'aumento costante dell'entropia un aumento del grado di probabilità nella distribuzione della energia e della materia; ossia si passa sempre dal meno probabile al più probabile; e la disposizione casuale delle parti tende sempre a crescere in ogni sistema. I fenomeni della vita rappresentano invece una *eccezione* a questa legge generale: ivi si ha una diminuzione del grado di probabilità ossia della entropia. La legge di Carnot-Clausius sembra in certo modo transitoriamente sospesa o differita. In una originale trattazione Fantappié[1] ha definito i fenomeni vitali come *diectropici;* si potrebbe anche parlare di fenomeni *antientropici*. Bisogna tuttavia osservare che solo i fenomeni sintetici negli organismi hanno questo carattere antientropico, appunto perchè conducono alla costituzione di materiali complessi a partire da sostanze più semplici, con un accumulo di energia liberabile; mentre i processi di demolizione dei costituenti protoplasmatici con liberazione di energia seguono la legge comune dell'aumento dell'entropia, ossia evolvono con passaggio da uno stato meno probabile ad uno più probabile, come nei fenomeni del mondo inorganico.

Dal punto di vista dunque delle variazioni dell'entropia o punto di vista probabilistico, si potrebbero classificare i processi patologici elementari, classicamente suddivisi in progressivi e regressivi, a seconda che essi comportano una diminuzione oppure un aumento dell'entropia. Nei processi progressivi si ha un aumento del potenziale biologico ed una neoformazione di sostanza vivente (rigenerazione, ipertrofia ed iperplasia, ecc.), con predominio della assimilazione sulla dissimilazione, con conservazione o accentuazione di differenziazioni e di polarità: insomma una evoluzione del biosistema verso uno stato meno probabile con diminuzione della disposizione casuale delle parti e quindi dell'entropia. Si può dire che si accentua il fattore *anticaso* che domina la vita (fenomeni antientropici). Al contrario nei processi regressivi (necrosi, atrofia, degenerazione) si trova un predominio di fatti demolitivi sulle sintesi, soprattutto scomparsa di polarità e differenziazione, per cui il sistema cellulare va verso uno stato *più probabile*, in cui l'utilizzazione dell'energia è meno perfetta, le differenze di livelli energetici si attenuano e l'entropia del sistema dunque aumenta più o meno nettamente. La cancerizzazione dunque deve essere inclusa al lato di questi ultimi processi a carattere regressivo: è vero che nel cancro si ha neoformazione di sostanza vivente, ma questa sostanza ha una differenziazione minore che nella cellula normale, lo sforzo dissimmetrizzante delle sintesi organiche vi deve essere meno pronunziato, essendo più basso il livello energetico da raggiungere: l'entropia del sistema e quindi l'influenza del caso vi è aumentata in confronto alla cellula normale da cui la cellula cancerosa deriva. Infatti il disordine morfologico e funzionale della cellula maligna è *più probabile* dell'ordine regnante nella cellula normale; ed il *non-cancro*, ossia lo sviluppo normale dell'organismo con le normali correlazioni fra i tessuti, è in realtà un problema epistemologico più difficile di quello del cancro.

La trasformazione maligna della cellula ha un altro carattere importante: essa è irreversibile, si perpetua nella razza cellulare affetta, anche se il fattore cancerogeno ha cessato di agire. Si ha dunque a fare con una variazione brusca ereditaria dello stipite cellulare, la quale può essere paragonata ad una *mutazione somatica* nel senso dei genetisti (teoria mutativa del cancro) o a una *modificazione durevole* o anche all'azione di un *organizzatore anormale:* in ogni caso la reazione cancerogena deve propagarsi a guisa di una reazione a catena nelle successive generazioni cellulari. La malignità biologica corrisponde ad un *quid* endocellulare che si riproduce con la cellula e che fa parte del sistema cellulare come un nuovo elemento ultrastrutturale. Nella cancerizzazione si ha dunque in atto una specie di autocatalisi.

La trasformazione della cellula normale in cellula cancerosa sembra avere il carattere «tutto o nulla», al pari di molte altre reazioni biologiche. Infatti c'è una ben netta differenza fra la cellula maligna e la normale: la malignità ci si impone per delle proprietà biologiche ben definite, se anche di grado diverso. La malignità rappresenta qualcosa di discontinuo in rapporto alla normalità ed è *un fatto nuovo* nella storia della vita cellulare.

Vi sono delle ragioni per supporre che la reazione della cancerizzazione presenti un elevato *calore di attivazione* (energia critica relativa): il calore di attivazione esprime la soglia di energia da superare affinchè una reazione si svolga. O. Schmidt[1], basandosi su interessanti riflessioni e su osservazioni personali, ha appunto

[1] Fantappié, Mem. R. Accad. d'Italia (1939).

[1] O. Schmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. *73*, A. *97* (1940).

ammesso che la cancerizzazione si svolga con un alto valore del calore di attivazione: gli idrocarburi cancerogeni sarebbero dotati di un debole calore di attivazione ed aiuterebbero pertanto i costituenti cellulari interessati ad oltrepassare il detto livello di potenziale, funzionando dunque come dei catalizzatori. Inoltre essi possederebbero secondo quest'autore una certa densità degli elettroni B (elettroni non impegnati nei legami fra gli atomi di carbonio e mobili nel piano dell'anello benzolico), di guisa da costituire dei centri attivi in certi punti della molecola dell'idrocarburo.

Le azioni cancerogene si esercitano soprattutto sulle proteine protoplasmatiche. La solubilità di molte sostanze cancerogene nei lipidi serve evidentemente a favorire la loro penetrazione nella cellula ed a condurle nei centri ricettivi. Io ho considerato sempre il problema della cancerizzazione come un problema di sintesi proteica anormale, *su di un falso modello*, indotto ad opera di certi agenti chimici e fisici che perturbano in un certo modo la struttura chimico-fisica e forse soprattuto l'ultrastruttura del protoplasma. Si sa che le sintesi normali si svolgono secondo un modello rappresentato dalle preesistenti proteine oppure, nello sviluppo embrionale, da quegli organizzatori primordiali che sono i *geni*. Ma può darsi che il modello venga alterato o che un altro modello possa essere imposto alle forze sintetizzanti, le quali allora riprodurranno delle proteine deformate secondo il nuovo modello. Noi possiamo considerare quali esempi di una *sintesi proteica su modello anormalmente imposto*, la neoformazione delle virus-proteine e la produzione degli anticorpi. Nel primo caso abbiamo un modello che proviene dall'esterno della cellula, rappresentato dalla molecola del virus la quale riesce ad imporre il proprio piano strutturale alle sintesi proteiche e quindi si riproduce nella cellula stessa. Nel secondo caso è l'antigene, sostanza pure estranea alla cellula, che, depositato in certe cellule, come ad esempio quelle del sistema reticoloendoteliale deputato alla fabbricazione delle plasma-proteine, modifica i processi sintetici e induce sulla superficie della molecola di certe frazioni globuliniche la propria impronta corrispondente alla struttura dei gruppi determinanti dell'antigene: sono queste globuline modificate durante la loro sintesi nella cellula che passano nel sangue come anticorpi (teoria sintetica della formazione degli anticorpi secondo Breinl e Haurowitz[1], Mudd[2], Haurowitz[3]). L'antigene funziona come un organizzatore della sintesi globulinica, allo stesso modo che la molecola di un virus costituisce un nuovo centro organizzatore entro la cellula invasa. Ma nel caso del virus la influenza è ben più profonda, potendo condurre alla disorganizzazione della cellula. Del resto Jordan[1] ha voluto considerare gli anticorpi come sostanze riproducentisi per autocatalisi («*autokatalytische Selbstvermehrer*»); e quanto ai virus Moriyama[2], Moriyama e Ohashi[3] hanno emesso delle opinioni analoghe comparando pure la neoformazione dei virus alla formazione degli anticorpi.

Un terzo caso di sintesi su modello anormale è rappresentato dalla cancerizzazione: il modello non è importato dall'esterno, ma è nato nella cellula per effetto di azioni deformatrici del reticolo protoplasmatico. Se si ammette con Frey-Wyssling[4], W. J. Schmidt[5], ecc. che il protoplasma sia rappresentato da un *sistema di compenetrazione*, con due fasi continue, ossia da un gel, con catene peptidiche saldate a formare un labile reticolo (*Haftpunkttheorie*), si può supporre che questo reticolo possa subire delle deformazioni con modificazione nella disposizione delle catene peptidiche, costituzione di nuovi legami o abolizione di vecchi, comunque modificazioni dei campi di forza, le quali possono ripercuotersi sullo stato funzionale. Le sostanze cancerogene sarebbero dei perturbatori della normale struttura reticolare, atti ad interporsi come qualche cosa di estraneo fra le maglie del reticolo molecolare e a indurre così un rimaneggiamento che resta stabilmente impresso e crea il nuovo modello, quasi un centro sintetico ed organizzatore nuovo. Questa nuova organizzazione resta indelebilmente impiantata attraverso alle generazioni cellulari, quasi impronta indelebile creante la nuova razza cellulare. Anche O. Schmidt[6] ammette che l'attacco degli agenti cancerogeni si svolga soprattutto sulle proteine cellulari; e recentemente Crabtree[7] ha anzi ammesso che il punto d'attacco degli idrocarburi sia rappresentato dai gruppi sulfidrilici (—SH) di certi costituenti protoplasmatici, che verosimilmente non possono essere che proteine. Needham[8] ha emesso l'ipotesi che la sostanza cancerogena entri in un complesso proteico per costituirne un gruppo prostetico: si formerebbe dunque nella cellula un'entità caratterizzata da questo gruppo e conferente alla cellula il carattere maligno. Io penso piuttosto che la sostanza cancerogena modifichi il sistema tridimensionale del reticolo proteico: può darsi sicuramente che l'ingranaggio in certi gruppi atomici abbia una importanza decisiva per produrre questo rimaneggiamento molecolare che si impone come trasformazione maligna; ma la sostanza cancerogena non può entrare nella costituzione definitiva di

[1] Breinl und Haurowitz, H. S. Ztschr. phys. Chem. *192*, 45 (1930).
[2] Mudd, J. Immunol. *23*, 423 (1932).
[3] Haurowitz, Klin. Wschr. 1937, 257; Schweiz. med. Wschr. *73*, 264 (1943).
[1] Jordan, Z. Immunitätsforsch. *97*, 330 (1939/40).
[2] Moriyama, J. Shanghai Sci. Inst. IV, *3*, 109 (1937).
[3] Moriyama and Ohashi, J. Shanghai Sci. Inst. IV, *3*, 161 (1937).
[4] Frey-Wyssling, Koll. Z. *85*, Sonderh. 148 (1938); Arch. exp. Zellforsch. *22*, 477 (1939).
[5] W. J. Schmidt, Nova acta Leopoldina, F. *7*, n. 45 (1939).
[6] O. Schmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. *73*, A. *97* (1940).
[7] Crabtree, Cancer res. *4*, 688 (1944); 346 (1945).
[8] J. Needham, Biochemistry and morphogenesis. Cambridge, Univ. Press 1942.

questa nuova entità, perchè non la si ritrova indefinitamente all'analisi del tessuto neoplastico (ciò che per gli idrocarburi sarebbe facile a dimostrare). La sostanza attiva evoca questo cambiamento specifico che non ha bisogno di essere molto profondo per rendere la cellula ribelle alla correlazione organismica, per turbare dei processi enzimatici, per creare un centro organizzatore nuovo dotato di una certa autonomia. Sembra che l'azione cancerogena debba essere per così dire *ben dosata*, cioè avere un definito grado di intensità, al di sopra del quale si ha la necrosi o disorganizzazione totale del protoplasma, mentre che al di sotto si ha soltanto qualche modificazione transitoria della cellula che non si trasmette alla discendenza, ma scompare in seguito all'influenza regolatrice delle prime mitosi. È in tal senso che io[1] dissi che gli agenti cancerogeni producono una *lesione zonale*, il che è stato accettato anche da Hamperl, Graffi e Langer[2].

Mi sono domandato[3,4,5,6,7] se nella chimica fisica delle proteine si possa trovare un processo comparabile alla cancerizzazione o reazione cancerogena: mi sembra che la *denaturazione proteica* presenti, sia pure come fenomeno *in vitro*, le più grandi analogie con la reazione *in vivo*. Infatti la denaturazione ha al pari di questa ultima i caratteri seguenti:

1.° Molteplicità di cause (non occorre enumerare qui le numerose influenze denaturanti);

2.° Reazione tutto o nulla (Anson[8]);

3.° Irreversibilità: Pauli e Valko[9] affermano che la denaturazione, questo rimaneggiamento molecolare che rende le proteine più facilmente flocculabili al punto isoelettrico, è omodromicamente irreversibile; ossia non presenta regressione per il semplice arresto od inversione dell'agente denaturante. Oggi veramente si conoscono delle denaturazioni suscettibili di reversione, non solo eterodromicamente, ossia per mezzo di agenti differenti da quelli denaturanti nel singolo caso, ma anche omodromicamente: così la denaturazione della emoglobina ad opera degli acidi (Anson e Mirsky[10]), della siero-albumina ad opera degli acidi (Spiegel-Adolf, Anson e Mirsky[11,12]) dell'emoglobina ad opera del salicilato di soda (Anson e Mirsky[13]) e certe forme di denaturazione della tripsina (ibidem); ma in generale resta fermo che la denaturazione è un rimaneggiamento che turba l'ordine costituito nella molecola proteica, modificando la posizione di certi gruppi e la disposizione delle catene peptidiche; e quest'ordine è difficile a restituire anche se si allontana l'agente perturbatore.

4.° La denaturazione è accompagnata da un forte aumento di entropia (Anson, Mirsky e Pauling), in quanto la molecola passa da uno stato più specifico ed ordinato secondo un piano definito ad uno stato più casuale, vale a dire da uno stato meno probabile ad uno più probabile. Si hanno rotture di legami fra le catene peptidiche, di quei legami che assicuravano certe disposizioni («uniquely defined»: Mirsky e Pauling[1]) corrispondenti a certe attitudini funzionali, le catene liberate si dispongono in ordini nuovi meno caratteristici e *più stabili;* alcuni gruppi atomici emergono alla superficie della molecola, la quale perde certe differenziazioni e attività specifiche, ma può acquistare nuove reattività anormali. La proteina denaturata è infatti diversamente attaccata dagli enzimi, presenta modificazioni degli spettri d'assorbimento e dei Rœntgendiagrammi; ha perso o modificato la specificità sierologica.

5.° La denaturazione offre un elevato calore di attivazione, essendo caratterizzata da rottura di *molti* deboli legami, anzichè da rottura di pochi legami solidi.

Si ritrovano dunque dei caratteri assai corrispondenti nella reazione evocante la cancerogenesi e nella denaturazione proteica: questa può essere un modello *in vitro* di quella. Ma c'è anche un altro punto che merita segnalazione: dalle ricerche di A. Fischer[2,3] e dalle mie[4,5] risulta che la denaturazione proteica da riscaldamento (denaturazione termica) è una reazione trasferibile o inducibile nel senso che una piccola quantità di un sistema proteico già denaturato produce una netta accelerazione nella denaturazione di un sistema eguale. Sembra dunque che questo processo si comporti come una reazione a catena. Naturalmente nella reazione *in vitro* la catena si rompe presto, mentre che una deformazione o rimaneggiamento molecolare si può propagare molto più facilmente nel protoplasma vivo, che foggia le proteine secondo un certo piano via via che esse sono apprestate. Io ho creduto di potere ammettere che siano le proteine a molecola più voluminosa che presentano il fenomeno suddetto della induzione: così fra le proteine seriche lo presentano le globuline. Le molecole proteiche godono dunque di una grande plasmabilità; e una deformazione si può trasmettere da una molecola all'altra in un sistema proteico. Astbury, Dickinson e Bailey[6]

[1] Rondoni, Z. Krebsforsch. *47*, 53 (1938).
[2] Hamperl, Graffi e Langer, Z. Krebsforsch. *53*, 133 (1942).
[3] Rondoni, Ergebn. Hyg. *23*, 1 (1940); Klin. Wschr., 1501 (1938).
[4] Rondoni, Enzymologia *9*, 380 (1941).
[5] Rondoni, Österr. Chem. Zeitung *45*, 97 (1942).
[6] Rondoni, Rendic. Ist. Lomb. Sci. e Lett. Cl. Sci. *77*, fasc. 2° (1943/44).
[7] Rondoni, Scientia, Ann. 39, *77*, n. 393—398, p. 34 (1945).
[8] Anson, in: L. A. Schmidt, Chemistry of the aminoacids and proteins. Ch. C. Thomas, Springfields and Baltimore 1938.
[9] Pauli und Valko, Kolloidchemie der Eiweißkörper, Zweite Auflage. Steinkopf, Dresden und Leipzig 1933.
[10] Anson and Mirsky, J. gen. Physiol. *13*, 133 (1931).
[11] Anson and Mirsky, J. physic. Chem. *35*, 185 (1931).
[12] Anson and Mirsky, J. gen. Physiol. *14*, 725 (1931).
[13] Anson and Mirsky, J. gen. Physiol. *17*, 393, 399 (1934).

[1] Mirsky and Pauling, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. *22*, 439 (1935).
[2] A. Fischer, Z. physik. Chem. *176*, 260 (1936).
[3] A. Fischer, Nature *137*, 576 (1936).
[4] Rondoni, H. S. Ztschr. phys. Chem. *254*, 207 (1938).
[5] Rondoni, Schweiz. med Wschr. *70*, 273 (1940).
[6] Astbury, Dickinson and Bailey, Biochem. J. *29*, 2351 (1935).

hanno detto che le molecole proteiche esercitano un reciproco *cannibalismo*.

È possibile dunque che gli agenti cancerogeni noti od ignoti producano una specie di denaturazione di un complesso proteico (nucleo- e lipoprotico) del protoplasma. Quello che si è chiamato *ens malignitatis* sarebbe una specie di prodotto denaturativo dotato di nuove proprietà. Anche O. Schmidt[1,2] ha espresso una opinione consimile: egli crede infatti che questo prodotto sia più *stabile* del costituente protoplasmatico normale originale e che questa formazione di una proteina più stabile condizioni una liberazione di energia atta a spiegare la intensa neoformazione di sostanza e la sfrenata moltiplicazione cellulare. Non so se sia possibile oggi un preciso bilancio energetico; ma si può comprendere che l'offerta di un modello più semplice alle forze sintetizzanti faciliti sintesi più abbondanti: infatti si vede semplificarsi il modello strutturale delle proteine là dove c'è una intensa neoformazione cellulare (istoni e protamine in aumento nei nuclei in mitosi).

Si potrebbe così comparare il prodotto della reazione cancerogena ad una virus-proteina endogena, adottando la teoria endogena dei virus, oggi appoggiata da alcuni autori: così un'autorità come Doerr[3] ammette l'origine endogena del virus dell'herpes; e Acqua ha sostenuto tale concezione per la poliedria del baco da seta. Ma è soprattutto per i virus blastomatogeni, ossia che producono i sarcomi dei polli tipo Rous e le leucemie dei polli, che è stata sostenuta con eccellenti argomenti dallo stesso Doerr[3] e da altri l'origine endogena e non estrinseca dell'agente. I tumori aviari non sarebbero più una eccezione nella dottrina generale dei tumori: la sola differenza fra essi ed i tumori dei mammiferi consisterebbe nel fatto che il prodotto denaturativo o virus-proteina del cancro sarebbe più o meno dotato di autonomia: esso sarebbe facilmente separabile dalla cellula in cui si è originato nel caso dei tumori detti filtrabili degli uccelli; mentre sarebbe intimamente ancorato nella cellula nel caso della maggioranza dei tumori dei mammiferi e dell'uomo. Si potrebbe fare un paragone con la differenziazione dei lioenzimi e dei desmoenzimi secondo Willstätter, come già hanno accennato Flaschenträger e Bullet[4]. L'*enzimoproteina* di questi autori svizzeri, al pari dell'*enzimoide* autoriproducentesi della sintesi proteica secondo v. Euler[5], corrisponderebbe ad un prodotto denaturativo secondo il mio modo di vedere, che naturalmente non è che una ipotesi di lavoro. Moriyama e Ohashi[6] hanno ammesso che i virus in generale siano degli agenti denaturanti o *denaturasi*, che evocherebbero nelle cellule la neoformazione di altri radicali di virus capaci di agire su altre cellule.

La presunta stabilità di quella che si è chiamata virus-proteina endogena specifica del cancro non si oppone alla nota labilità della cellula maligna: infatti la presenza nella cellula di un complesso che si stacca per le sue proprietà fisiche e ultrastrutturali forse più che per quelle chimiche dal resto del protoplasma ed è così in certa guisa estraniato a questo, può pur rappresentare un serio turbamento dello stato colloidale ed importare una sofferenza della cellula. Questo complesso, vero nuovo centro organizzatore, può essere pure paragonato ad un gene anormale e per così dire ad un *intruso* nel sistema degli organizzatori endocellulari. Hanno gli agenti cancerogeni noti davvero un'azione denaturante *in vitro* sulle proteine? Le radiazioni ionizzanti pare la abbiano; quanto agli idrocarburi aromatici, la loro scarsa solubilità nei liquidi organici rende ben difficile lo studio della azione su dei colloidi idrofili come sono le proteine. Tuttavia Zambelletti[1] ha trovato alcune modificazioni di flocculabilità di certe frazioni proteiche del siero per effetto di tracce di benzopirene. Queste sostanze penetrano molto lentamente nella cellula attraverso la via dei lipidi e forse modificano dei legami lipido-protidici, producendo così tutto uno spostamento di equilibri nell'edificio protoplasmatico. Si deve trattare in ogni caso di una denaturazione *sui generis* che colpisce qualche importante sistema proteico avente relazioni funzionali con le strutture nucleari regolanti la trasmissione dei caratteri ereditari (geni) o cogli organuli citoplasmatici dominanti i processi sintetici ed elaborativi (condrioma).

Si sa che un alto contenuto in acidi nucleinici marca i luoghi di intensa sintesi proteica: infatti si trova questo gruppo prostetico coniugato con le virus-proteine; lo si trova anche accumulato nei nuclei lungo i cromosomi, localizzato proprio là dove si allineano queste molecole autoduplicantisi ad ogni mitosi, che sono i geni. Anche nei tumori c'è una grande ricchezza di acido nucleinico e probabilmente non solo in stretto rapporto con l'aumento numerico dei nuclei, ma anche come acido nucleinico citoplasmatico (acido ribosionucleinico, Caspersson e Santesson[2]). Anch'io ho trovato nei sarcomi da benzopirene del ratto un aumento del contenuto in fosforo dell'acido nucleinico che arriva oltre 5 volte il contenuto del tessuto normale d'origine (pelle e sottocutaneo) e che non può essere tutto attribuito all'aumento dei nuclei[3,4]. Ho visto anche[5] un netto aumento delle proteine fosforate alcalisolubili. Si potrebbe anche ricordare una osservazione di Pentimalli e G. Schmidt[6] secondo cui

[1] O. Schmidt, Naturwissensch. *29*, 146 (1941).
[2] O. Schmidt, Tumori *27*, 475 (1941).
[3] Doerr, in: Doerr-Hallauer, Handb. d. Virusforsch., Springer, Wien 1938/39.
[4] Flaschenträger e Bullet, Schweiz. med. Wschr. *74*, 290 (1944).
[5] H. v. Euler, Convegno Volta (Nutrizione) R. Accad. d'Italia *7* (1938).
[6] Moriyama and Ohashi, J. Shanghai Sci. Inst. IV, *4*, 63 (1939).

[1] Zambelletti, Tumori *29*, 208 (1943).
[2] Caspersson and Santesson, Acta radiolog. Suppl. 46 (1942).
[3] Rondoni, Enzymologia *9*, 380 (1941).
[4] Rondoni, Schweiz. med. Wschr. *71*, n. 44 (1941).
[5] Rondoni, H. S. Ztschr. phys. Chem. *265*, 102 (1940).
[6] Pentimalli e G. Schmidt, Biochem. Z. *265*, 102 (1940).

nel sangue dei polli con sarcoma di Rous si trova un aumento del P proteico del plasma: l'agente cancerogeno, che qui circola sicuramente nel sangue, potrebbe essere rappresentato da una proteina fosforata.

La ricerca moderna dovrebbe essere indirizzata alla separazione e precisa dimostrazione dell'agente della malignità, dell'enzimoproteide riproducentesi con la cellula (FLASCHENTRÄGER e BULLET). Non mancano tentativi a questo proposito ed io pure ne ho fatto uno[1], con resultato tuttavia per ora incerto: io avevo praticato estrazioni acquose, in soluzione alcalina, di sarcomi da benzopirene del ratto; e con questi estratti avevo ottenuto una volta un grosso tumore in un ratto. Tuttavia si potrebbe obiettare che con gli estratti si è trasportato una traccia del potente agente cancerogeno, il benzopirene. Bisognerebbe dunque ripetere l'esperimento su molti animali ed ottenere un trasporto in serie, escludendo la possibilità dell'aderenza di tracce dell'agente cancerogeno alle frazioni proteiche dell'estratto.

Lo studio del cancro può essere considerato insomma come un problema di chimica fisica delle proteine. Questo indirizzo della ricerca è forse più fruttuoso di tutti i numerosissimi lavori concernenti i processi ossido-riduttivi (glicolisi, ecc.), i quali danno una indicazione sulla sorgente dell'energia nella cellula ma non dicono niente sul punto essenziale ossia sulla maniera con cui questa energia è utilizzata per costruire un edificio protoplasmatico abnorme.

[1] RONDONI, Tumori *29*, 143 (1943).

Résumé

On met en évidence quelques caractères qui font ressembler la cancérisation de la cellule à ce remaniement moléculaire des protéines qui est connu sous le nom de dénaturation. En effet la réaction cancérogène, ainsi que la dénaturation protéique, est une réaction «tout ou rien», elle est irréversible et son étiologie n'est pas unique; en outre, dans la première aussi bien que dans la seconde, on a une augmentation de l'entropie du système de même qu'une forte chaleur d'activation. On rappelle le phénomène de l'induction de la dénaturation protéique et on admet l'hypothèse que l'agent de la malignité, évoqué dans la cellule par l'influence de facteurs externes connus (hydrocarbures aromatiques, radiations pénétrantes, parasites, etc.) ou inconnus, soit une sorte de produit de dénaturation comparable à une virus-protéine endogène. On rapporte certains de ses caractères présumables, par exemple sa reproduction pendant la multiplication cellulaire (il devient ainsi une acquisition permanente de la souche cellulaire), son lien intime avec les structures cellulaires, son association avec l'acide nucléique. La cancérogénèse, ainsi que la *reproduction des virus-protéines* et la *formation des anticorps*, doit être classée parmi les synthèses du type *à induction anormale;* elle est, en tous cas, un problème de synthèse protéique.

Zur Wasserpermeabilität des Protoplasmas

Von A. FREY-WYSSLING, Zürich

1. *Problemstellung*

In der Zytologie spielt die Semipermeabilität der Plasmagrenzschichten, d. h. der Unterschied ihrer Durchlässigkeit für Wasser und gelöste Stoffe, eine große Rolle; denn hievon hängen alle osmotischen Erscheinungen, wie Turgorschwellung, Plasmolyse, Deplasmolyse, Plasmoptyse usw., ab. Trotz der zentralen Stellung dieses Problems gibt es im ausgedehnten Schrifttum über die Permeabilitätserscheinungen keine quantitativen Angaben, die gestatten würden, die Permeabilität für gelöste Moleküle und für Wasser physikalisch einwandfrei miteinander zu vergleichen. Dies rührt daher, weil als Ursache für den Stoffdurchtritt Konzentrationsunterschiede, für den Wasserdurchtritt dagegen osmotische Druckunterschiede angenommen werden.

Als Folge hiervon haben die Permeationskonstanten ganz verschiedene Dimensionen, je nachdem es sich um den Durchtritt von Wasser- oder anderen Molekülen handelt. Die Konstanten für die Stoffpermeation geben an, wie viele Mole beim Konzentrationsunterschied 1 Mol pro Volumeinheit in der Zeiteinheit durch die Flächeneinheit durchtreten; hieraus ergibt sich die Dimension Länge/Zeit, z. B. $\mu \cdot min^{-1}$; diese Konstanten sind sehr klein, sie werden daher häufiger in $cm \cdot h^{-1}$ angegeben. Bei der Wasserpermeation ist die Durchtrittskonstante jedoch definiert als das Volumen Wasser, das bei 1 Atmosphäre osmotischem Druckunterschied in der Zeiteinheit durch die Flächeneinheit durchtritt; das ergibt die Dimension Länge/Druck·Zeit; allgemein werden diese Konstanten in $\mu Atm.^{-1} \cdot min^{-1}$ ausgedrückt[1]. Bei der Wasserpermeabilität geht man von der wohl falschen Vorstellung aus, daß es sich um einen Filtrationsprozeß handle, bei dem die Wassermoleküle vom osmotischen Druck durch die semipermeable Haut gepreßt werden. Nicht alle Zytologen sind jedoch von der Richtigkeit dieser Annahme ganz überzeugt, denn JACOBS und STEWART[2]

[1] FREY-WYSSLING und v. RECHENBERG-ERNST, Über die Wasserpermeabilität der Epithelzellen von Hydathoden, Flora *37*, 193 (1943).

[2] JACOBS und STEWART, A simple method for the quantitative measurement of cell permeability, J. cell. comp. Physiology *1*, 75 (1932).

schreiben z. B., die Wasserpermeabilität sei im Gegensatz zur Stoffpermeabilität «more nearly» proportional dem osmotischen Druck. Und Wartiovaara[1] berechnet für die besonders günstigen Zellen der Characee *Tolypellopsis* erstmals eine Wasserpermeationskonstante in $cm \cdot h^{-1}$.

Alle übrigen Angaben in der Literatur[2] geben jedoch die Wasserpermeabilität in den oben erwähnten Filterkonstanten an. Die Permeationskonstanten für gelöste Stoffe sind dagegen den Diffusionskonstanten vergleichbar. Man kann deshalb in keinem Falle angeben, wievielmal schneller ein Wassermolekül durch das Plasmalemma wandert als irgendein anderes Molekül; denn das Filterpotential beruht auf Druckunterschieden, das Diffusionspotential dagegen auf Konzentrationsunterschieden.

Wenn man daher einen einwandfreien Vergleich zwischen Wasser- und Stoffpermeabilität durchführen will, muß man die beiden Wanderungen vom gleichen Gesichtspunkt aus betrachten. Da die Permeationserscheinungen sicher Diffusions- und keine Druckfiltrationsvorgänge sind, müssen wir bei unseren Betrachtungen analog zur Stoffkonzentration den Gehalt eines bestimmten Volumens an Wasser als «Wasserkonzentration» betrachten.

2. *Wasserkonzentration*

Bekanntlich gelten die klassischen Van 't Hoffschen Gesetze nur für verdünnte Lösungen. Die Konzentrationen, die bei Permeationsversuchen verwendet werden, liegen alle weit außerhalb des Gültigkeitsbereiches der osmotischen Gesetze. Dies trifft insbesondere zu, wenn man Versuche in Mischreihen von Alkoholen, Glykolen, Glyzerin usw. mit Wasser anstellt. Arbeiten wir z. B. mit einer 10volummolaren Methylalkohollösung in Wasser, so nimmt der Methylalkohol ($\varrho = 0{,}79$) 40,5 V% der Mischung ein; in einer äquimolaren Glyzerin-Wasser-Lösung beansprucht das Glyzerin ($\varrho = 1{,}26$) dagegen 73 V% der Mischung. Nach der osmotischen Theorie müßte nun eine pflanzliche Zelle mit sehr wässerigem Zellsaft (annähernd 100 V% Wasser) an die beiden Lösungen gleich schnell Wasser abgeben, weil der Unterschied der osmotischen Drucke zwischen Zellsaft und Außenlösung in beiden Fällen 10 Molen entsprechen würde. Wie Abb. 1 zeigt, dürfte dies jedoch vom Standpunkt der Diffusionstheorie aus keineswegs der Fall sein, denn in der Glyzerinlösung sind pro Volumeinheit soviel weniger Wasserteilchen vorhanden als in der Methylalkohollösung, daß das Diffusionspotential für Wasser zwischen Zellsaft und Glyzerinlösung sicher größer ist als zwischen Zellsaft und Methylalkohollösung. Es ist nicht einzusehen, warum Glyzerin- und Methylalkoholmoleküle nach Maßgabe der Außenkonzentration in die Zelle hineindiffundieren sollen, das Wasser aber nicht nach dem gleichen Prinzip austreten soll. Wir können sagen, im ersten Falle besteht innerhalb und außerhalb der Zelle ein Konzentrationsunterschied

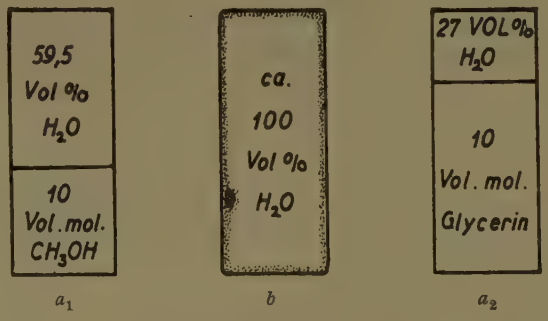


Abb. 1. Wassergehalt in V% von
a_1 10volummolarer Methylalkohol,
a_2 10volummolare Glyzerinlösung,
b Zellsaft einer pflanzlichen Zelle, deren osmotische Konzentration ~ 0 ist.

des Wassers von 40,5 V%, im zweiten dagegen von 73 V%. Dementsprechend wird das Wasser unter übrigens gleichen Bedingungen (keine Veränderung des Plasmagels) im zweiten Falle schneller aus der Zelle austreten als im ersten. Wir wollen daher für unsere konzentrierten Lösungen die Wasserpermeabilität, wie dies bei der Stoffpermeabilität geschieht, dem Konzentrationsunterschied proportional setzen. Die Konzentration soll jedoch nicht wie üblich in Gewichtsprozenten oder Molen pro Volumeinheit ausgedrückt werden (Dimension g/cm^3 oder Mol/cm^3), sondern in Volumprozenten (cm^3/cm^3), da diese das Mischverhältnis der verwendeten Lösungen in einfachster Weise wiedergeben. Die Konzentration in Volumprozenten läßt am besten erkennen, daß die Mischbestandteile physikalisch gleichwertig sind, wie dies für Mischungen von Flüssigkeiten ohne weiteres einleuchtet: der Alkohol ist im Wasser und das Wasser im Alkohol gelöst.

Auf Grund dieser Vorstellung dürfen wir nun annehmen, daß bei Permeationsversuchen das Wasser nach gleichen Prinzipien aus der Zelle herausdiffundiert, wie der zu prüfende Stoff eintritt. Es wird also eine gegensinnige Diffusion stattfinden.

3. *Gegensinnige Permeation*

Zur Berechnung der gegensinnigen Diffusion «eintretender Stoff» gegen «austretendes Wasser» gehen wir vom Fickschen Diffusionsgesetz aus, nach welchem die in der Zeit dt durch eine Membran tretende Stoffmenge dm proportional dem Diffusionskoeffizienten D, der zur Verfügung stehenden Oberfläche q, dem Kon-

[1] V. Wartiovaara, The permeability of *Tolypellopsis* cells for heavy water and methyl alcohol, Acta bot. fennica *34*, 1 (1944).

[2] Davson and Danielli, The permeability of natural membranes, p. 117, Cambridge, University Press 1943.

zentrationsunterschied ΔC und umgekehrt proportional der Membrandicke Δs ist:

$$dm = D \cdot q \frac{\Delta C}{\Delta s} dt .$$

$\Delta C/\Delta s$ ist das Konzentrationsgefälle; bei den Permeationsversuchen ist dieses Gefälle leider unbekannt, weil man nicht weiß, welche Dicke das Plasmahäutchen besitzt, das für die Permeationsvorgänge maßgebend ist[1]. Man nimmt daher die unbekannte Membrandicke Δs als konstant an und führt für $D/\Delta s$ als neue Konstante die *Permeationskonstante* P ein[2]. Die Permeationsgleichung lautet dann

$$dm = P \cdot q \, (C - x) \, dt . \qquad (1)$$

C ist die konstante Konzentration des permeierenden Stoffes außerhalb und x die variable Konzentration innerhalb der Zelle. Da bei tierischen Zellen die Binnenkonzentration wegen der Wechselwirkung zwischen Plasma und eingetretenem Fremdstoff (Plasmaquellung, Stoffwechsel) nicht leicht angegeben werden kann, wollen wir uns pflanzliche Zellen mit ihren großen Vakuolen vorstellen (Abb. 2); der Zellsaftraum soll so groß sein, daß er praktisch das ganze Zellvolumen ausmacht, so daß das Plasmavolumen vernachlässigt werden kann.

In der Permeationsgleichung (1) kommen zwei von der Zeit abhängige Variable dm und x vor; diese können auf eine Variable reduziert werden, wenn wir beide Seiten der Gleichung durch das Zellvolumen v_0 dividieren. Wir erhalten dann $dm/v_0 = dx$, d. h. die Konzentrationsänderung im Zellsaft in der Zeit dt, und $q/v_0 = Q$, d. h. die Oberflächenentwicklung der Zelle:

$$dx = P \cdot Q \, (C - x) \, dt . \qquad (2)$$

Diese Permeationsgleichung (2) ist von großem Interesse, weil sie uns zeigt, daß die Konzentrationsänderung dx in der Zelle nicht von der Zelloberfläche q, sondern von der Oberflächenentwicklung (Zelloberfläche/Zellvolumen) abhängig ist. Bei gleicher Zelloberfläche q werden daher die Permeationsvorgänge bei kugeligen Zellen langsamer verlaufen als bei anisodiametrischen Zellen! Ebenso ist sofort ersichtlich, daß die Permeationskonstanten P die Dimension Länge/Zeit ($cm \cdot h^{-1}$ oder $\mu \cdot min^{-1}$) besitzen; sie unterscheiden sich also von den Diffusionskonstanten D, denen die Dimension Zeit/Fläche (meist in $Tag \cdot cm^{-2}$ angegeben) zukommt.

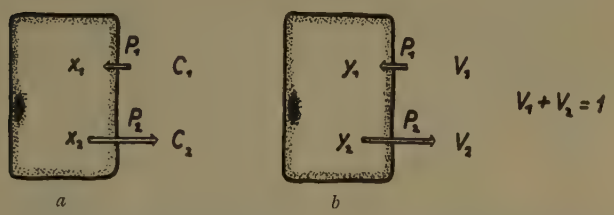


Abb. 2. Gegensinnige Diffusion durch den Plasmabelag einer pflanzlichen Zelle. P_1 Permeationskonstante des eindringenden Stoffes, P_2 Permeationskonstante des austretenden Wassers. Während bei freier Diffusion die gegensinnige Wanderung durch eine Konstante (Diffusionskonstante D) eindeutig gegeben ist (z. B. Sauerstoff in Stickstoff und umgekehrt), verursacht eine schwer durchlässige Haut Bremseffekte, die für verschiedene Stoffe ungleich ausfallen. *a* wandernde Stoffmengen in Konzentrationen C und x ausgedrückt; *b* wandernde Stoffmengen in relativen Volumina V und y ausgedrückt.

Die Gleichung (2) erlaubt, den gleichzeitigen Durchtritt von zwei Stoffen durch eine Membran in gegensätzlicher Richtung folgendermaßen darzustellen:

$$\begin{aligned} dx_1 &= P_1 Q \, (C_1 - x_1) \, dt \\ -dx_2 &= P_2 Q \, (x_2 - C_2) \, dt . \end{aligned} \qquad (3)$$

Hiebei bezieht sich die erste Gleichung auf den eintretenden Stoff 1 (Permeationskonstante P_1) und die zweite auf das austretende Wasser, das als austretender Stoff 2 (Wasserpermeationskonstante P_2) betrachtet wird.

Um eine einfache Beziehung zwischen den Außenkonzentrationen C_1 des Stoffes 1 und C_2 des Wassers zu schaffen, führen wir die relativen Volumina ein[1]. Zu diesem Zwecke denken wir uns die Konzentrationen in g/Volumeinheit umgerechnet und dividieren beide Seiten der Gleichungen durch die Dichte des diffundierenden Stoffes. Die festen relativen Volumina der Außenlösung wollen wir als V_1 und V_2 und die variablen relativen Volumina der Binnenlösung als y_1 und y_2 bezeichnen. Die Gleichung (3) geht dann über in

$$\begin{aligned} dy_1 &= P_1 Q \, (V_1 - y_1) \, dt \\ dy_2 &= P_2 Q \, (V_2 - y_2) \, dt . \end{aligned} \qquad (4)$$

Während die Permeationskonstante P nach (1) definiert ist als die Stoffmenge in Mol (oder g), die die Flächeneinheit des Plasmahäutchens bei der Konzentrationsdifferenz von 1 Mol (oder 1 g) pro Volumeinheit[2] in der Zeiteinheit durchwandert, oder nach (2) angibt, welche Konzentrationsänderung der Zellsaft einer Zelle von der Oberflächenentwicklung 1 bei einer Konzentrationsdifferenz von 1 Mol (oder 1 g) pro Volumeinheit in der Zeiteinheit erfährt, so kommt ihr nun nach (4) noch eine dritte Bedeutung zu: die Permeationskonstante P ist das Maß für die relative Volumveränderung, die eine Zelle von der Oberflächenentwicklung 1 in der Zeiteinheit erleidet, wenn der Unterschied der relativen Volumina des permeierenden Stoffes außerhalb und innerhalb der Zelle 1 beträgt. Experimentell bedeutet die zuletzt genannte Definitionsbedingung, daß man eine Zelle, deren Zellsaft frei vom permeierenden Stoff ist ($y = 0$), in den

[1] Fr. Bachmann, Zur Analyse von Permeabilitätsmessungen, Planta (Berlin) *30*, 224 (1939).

[2] Collander und Bärlund, Permeabilitätsstudien an *Chara ceratophylla*, Acta bot. fennica *11*, 1 (1933).

[1] A. Frey-Wyssling, Die Turgorschwankung bei Permeabilitätsversuchen, Gedenkschrift für G. Senn, Naturf. Ges. Basel 1945, S. 330.

[2] Collander und Bärlund wählen als Volumeinheit cm^3 statt l, als Flächeneinheit cm^2 und als Zeiteinheit die Stunde.

reinen Stoff ($V=1$) tauchen müßte; dies ist nur bei flüssigen Stoffen denkbar und würde zu Veränderungen der Plasmapermeabilität, d. h. also von P führen. Die Gleichung (4) ist daher für die Definition der Permeationskonstanten nicht gerade geeignet, trotzdem man sich in der Zytologie häufig mehr für die Volumveränderungen der Zellen als für die Konzentrationsänderungen im Zellsaft interessiert.

Die Integration des Gleichungspaares (4) ergibt

$$y_1 = V_1\left(1-\frac{V_1-v_1}{V_1}\cdot e^{-P_1Qt}\right)$$
$$y_2 = V_2\left(1+\frac{v_2-V_2}{V_2}\cdot e^{-P_2Qt}\right).$$

Hiebei bedeuten y_1 bzw. y_2 die relativen Volumina des eindringenden Stoffes und des Wassers im Zellsaft nach der Zeit t und v_1 bzw. v_2 die relativen Volumina im Zellsaft zu Beginn des Permeationsversuches ($t=0$). Nehmen wir an, der Zellsaft enthalte nichts vom Stoffe 1, und außerdem sei er eine verdünnte Lösung, wie er bei Süßwasseralgen vorkommt, so daß sein Stoffgehalt gegenüber dem der Außenlösung in erster Näherung vernachlässigt werden kann; dann betragen $v_1=0$ und $v_2=1$ (100 V% Wasser), und die Gleichungen vereinfachen sich zu

$$y_1 = V_1\ (1-e^{-P_1Qt})$$
$$y_2 = V_2\left(1+\frac{V_1}{V_2}\cdot e^{-P_2Qt}\right). \qquad (5)$$

Die relativen Volumina y_1 bzw. y_2 streben also exponential jenen von V_1 und V_2 in der Außenlösung zu, erreichen diese aber erst nach sehr langer Zeit ($t=\infty$). Bevor das Gleichgewicht eingetreten ist ($t=\infty$), bleibt y_1 um ein negatives Zusatzglied kleiner als V_1 und y_2 um ein positives Zusatzglied größer als V_2.

Vor dem Versuche betrug das relative Volumen der Zelle $v_1+v_2=1$, und nach eingetretenem Diffusionsgleichgewicht ist dieser Zustand wiederum erreicht: $V_1+V_2=1$. Während der Permeation ergeben sich jedoch Volumschwankungen, denn die Summe der beiden Gleichungen (5) ist nicht mehr 1, sondern beträgt

$$y_1+y_2 = 1-V_1\ (e^{-P_1Qt}-e^{-P_2Qt}). \qquad (6)$$

Je nachdem die Wasserpermeabilität P_2 größer oder kleiner als die Stoffpermeabilität P_1 ist, findet eine vorübergehende negative Volumschwankung (Turgorsenkung, schließlich Plasmolyse) oder eine positive Volumschwankung (Turgorsteigerung oder sogar Plasmoptyse) statt.

Um Gleichung (6) anwenden zu können, müssen die Konstanten für die Wasser- und die Stoffpermeabilität gleich definiert sein. Dies trifft jedoch, wie einleitend ausgeführt worden ist, in der herrschenden Permeabilitätslehre nicht zu, da man zur Kennzeichnung der Wasserdurchlässigkeit des Plasmas üblicherweise vom osmotischen Drucke statt von der Diffusionsgleichung ausgeht. Es stehen daher in der Literatur (mit Ausnahme des von Wartiovaara berechneten Beispiels) keine P_2-Werte zur Verfügung. Dieser Mangel kann mit Hilfe der Gleichung (6) behoben werden, da sie bei bekannter Volumänderung der Zelle die Wasserpermeationskonstante P_2 aus der Stoffpermeationskonstanten P_1 zu berechnen gestattet.

4. *Die Permeationskonstante für Wasser*

In Abb. 3 ist die relative Volumzunahme der Zelle durch den Stoffeintritt y_1 und die relative Volumabnahme durch den Wasseraustritt y_2 nach (5) gra-

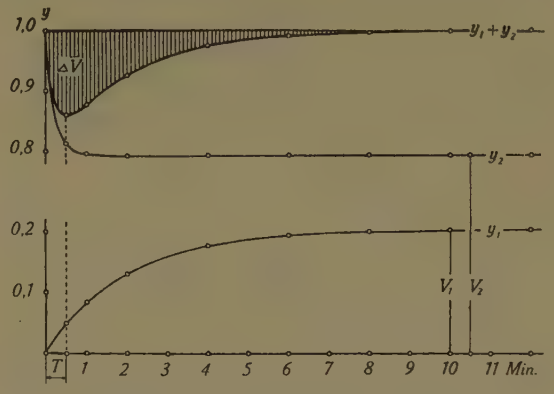


Abb. 3. Volumschwankung der Zelle in einer binären Lösung.
Abszisse: Zeit t in Minuten; T = Stoßzeit.
Ordinate: relative Volumina y.
V_1 = relatives Volumen des gelösten Stoffes } im Außenmedium
V_2 = relatives Volumen des Wassers } $V_1+V_2=1$
y_1 = relatives Volumen des eingetretenen Stoffes } im Zellsaft
y_2 = relatives Volumen des Wassers } $y_1+y_2\neq 1$
y_1+y_2 = Zellvolumen; $\Delta V = 1-(y_1+y_2)$ = Volumabnahme.

phisch dargestellt, unter der Annahme, daß eine *Chara*zelle von der Oberflächenentwicklung 25 cm^{-1} in eine Lösung mit 80 V% Wasser getaucht werde und daß P_1 1 $cm \cdot h^{-1}$ betrage und P_2 12mal größer sei. Die beiden Kurven y_1 und y_2 streben beide asymptotisch dem Gleichgewichtswerte V_1 bzw V_2 zu. Wichtig ist, daß y_2 entsprechend dem größeren Exponenten P_2 *stärker* gekrümmt ist. Die Zelle erleidet daher anfangs einen starken Volumverlust, der nachher durch den Stoffeintritt wieder ausgeglichen wird. Diese Volumschwankung ist durch die Kurve y_1+y_2 dargestellt. Es handelt sich um eine Minimumkurve, die erst steil abfällt und dann langsam aufsteigend die Volumschwankung wieder ausklingen läßt. Die kurze Zeit, die verläuft, bis die Zelle maximal entspannt oder geschrumpft ist, soll als Stoßzeit T bezeichnet werden. Sie ist durch den Umkehrpunkt der Volumkurve y_1+y_2 gegeben und kann aus Gleichung (6) bestimmt werden, wenn man das Minimum jener Funktion durch Ableitung berechnet. Man erhält dann

$$P_1 \cdot e^{-P_1QT} = P_2 \cdot e^{-P_2QT}. \qquad (7)$$

Wenn es gelingt, T experimentell zu messen, kann man bei bekanntem Q und P_1 die Wasserpermeationskonstante P_2 ermitteln. Da P_2 nicht explizite ausgedrückt werden kann, eignet sich hiezu am besten ein

graphisches Verfahren. Ein solches ist durch die logarithmierte Gleichung (7)

$$QTP_1 - \ln P_1 = QTP_2 - \ln P_2 \qquad (8)$$

ermöglicht, wie dies in Abb. 4 zur Darstellung gelangt ist. Die Differenz $QTP_1 - \ln P_1$ ist gegeben, die Differenz $QTP_2 - \ln P_2$ dagegen gesucht. Man findet sie dort, wo der durch P_1 gegebene Abstand der Geraden

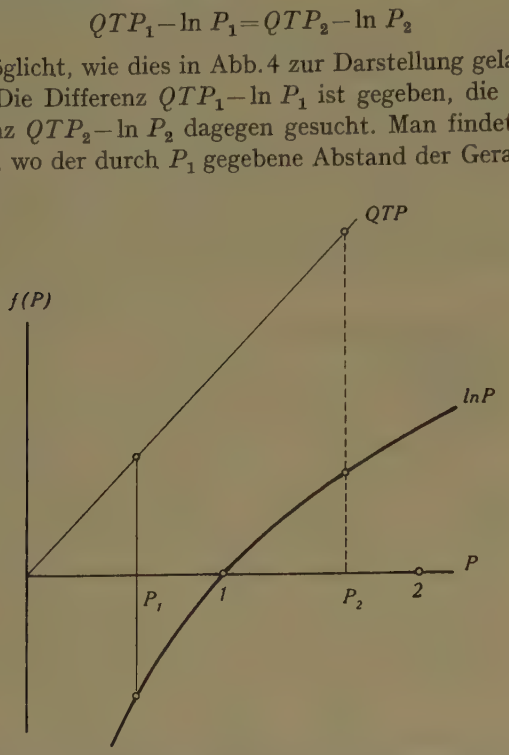


Abb. 4. Graphische Bestimmung der Wasserpermeationskonstanten P_2.
Abszisse: Permeationskonstante P.
Ordinate: $QTP - \ln P$.
Q Oberflächenentwicklung der Zelle, T Stoßzeit (Plasmolysezeit); P_1 bekannte Permeationskonstante eines eindringenden Stoffes; P_2 unbekannte Permeationskonstante des Wassers.

QTP von der gekrümmten Kurve des natürlichen Logarithmus $\ln P$ in gleicher Größe zum zweiten Male auftritt.

Die Anwendung dieser Methode ist sehr einfach, weil die Logarithmenkurve für Versuche an Zellen mit verschiedener Oberflächenentwicklung Q oder bei der Verwendung von Stoffen mit verschiedenen Stoßzeiten T gleichbleibt. Bei der Ausführung von Versuchsreihen ändert sich daher nur die Neigung der Geraden QTP, und das zu P_1 gehörende P_2 kann nach Einzeichnung dieser Geraden sofort abgelesen werden!

Das Verfahren soll an folgendem Beispiel erläutert werden: Collander und Bärlund haben an den Riesenzellen von *Chara ceratophylla*, die mehrere Kubikmillimeter große Vakuolen enthalten, durch Analyse des Zellsaftes die Permeationskonstanten zahlreicher Nichtelektrolyte bestimmt. Ferner beobachteten sie, daß *Chara*zellen in Methylalkohol-Wasser-Gemischen erst rasch schrumpfen und sich dann wieder ausdehnen. Die von ihnen veröffentlichten Volumkurven stimmen mit der theoretischen ΔV-Kurve von Abb. 3 überein und lassen eine Stoßzeit T von etwa ⅓ Minute abschätzen. Die Oberflächenentwicklung der verwendeten zylindrischen Zellen wird mit 32,3 cm^{-1} angegeben und der Permeationskoeffizient für Methylalkohol als $\geqq 0{,}99$ $cm \cdot h^{-1}$ gefunden. Aus diesen Daten errechnet man für die Wasserpermeationskonstante $P_2 \leqq 16{,}7$; d. h. die Wasserpermeabilität der untersuchten Zellen ist maximal 17mal größer als die Permeabilität für Methylalkohol.

Der gefundene Wert von P_2 ist ungenau, da von P_1 nur ein Minimalwert bekannt und die Zeit T bloß geschätzt ist. Trotzdem dürfte er dem wahren Sachverhalt näher kommen als der P_2-Wert, den Wartiovaara aus den Messungen von Palva[1] an der nahverwandten Characee *Tolypellopsis stelligera* berechnet hat. Er benützt dazu die Halbwertszeit, d. h. die Zeit, bis die Hälfte des im Zellsaft vorhandenen Wassers ausgetreten ist, und findet 0,43 $cm \cdot h^{-1}$. Dieser P_2-Wert ist sicher zu klein, weil er niedriger als die P_1-Werte der *Tolypellopsis* von 1,7 $cm \cdot h^{-1}$ für Methylalkohol und von 1,6 $cm \cdot h^{-1}$ für schweres Wasser ausfällt. Nach den Beobachtungen von Collander und Bärlund ist die Permeabilität der untersuchten *Chara* für Wasser jedoch größer als für Methylalkohol. Wartiovaara macht die Verdünnung in der Zellumgebung durch das austretende Wasser dafür verantwortlich, daß der P_2-Wert aus den Messungen von Palva zu klein gefunden wird. Bei unserer Bestimmungsmethode vermindert diese Verdünnung des Plasmolytikums in der Zellumgebung nicht nur den Vorgang des Wasseraustritts, sondern gleichzeitig auch jenen des Stoffeintritts; es dürfte deshalb eine gewisse Fehlerkompensation stattfinden.

Die gefundenen Wasserpermeationskonstanten P_2 geben, wie oben ausgeführt worden ist, nach (4) die relative Volumänderung einer Zelle unter den Bedingungen $Q = 1$ und $V_2 = y_2 = 1$ an, oder nach (3) die Änderung des Wassergehaltes des Zellsaftes in g/cm^3, wenn der Konzentrationsunterschied 1 g Wasser/cm^3 beträgt. Dagegen ist es nicht möglich, die Konzentrationen in Mol/Volumeinheit umzurechnen, weil wir nicht wissen, ob einzelne H_2O-Moleküle oder Assoziationen von mehreren Wassermolekülen wandern und das Molekulargewicht der diffundierenden Teilchen daher nicht bekannt ist. Es ist ein Vorteil des hier vorgeschlagenen Ermittlungsverfahrens, daß über den unbekannten molekularen Zustand des Wassers keine Voraussetzungen gemacht werden müssen.

5. *Die Stoßzeit*

Unsere Bestimmungsmethode erlaubt, neben der Berechnung von P_2 die Veränderlichkeit der Permeationskonstanten bei Anwendung von Konzentrationsreihen festzustellen. Nach (7) und (8) ist die Stoßzeit von V_1 und damit von der Konzentration der verwendeten Außenlösung unabhängig, d. h. sie sollte für jeden permeierenden Stoff und natürlich auch für Wasser eine charakteristische Größe sein. Falls man

[1] P. Palva, Die Wasserpermeabilität der Zellen von *Tolypellopsis stelligera*, Protoplasma *32*, 265 (1939).

daher in verschieden konzentrierten Lösungen verschiedene Stoßzeiten T findet, muß sich die Permeabilität verändert haben.

Bei dem erwähnten Versuche mit *Chara ceratophylla* läßt sich für 2 Mol Methylalkohol ($V_1 = 0{,}081$) als Außenmedium für T ⅓ Minute abschätzen, für 4 Mol Methylalkohol ($V_1 = 0{,}162$) dagegen ½ Minute[1]. Nimmt man an, P_1 sei unverändert 0,99 $cm \cdot h^{-1}$ geblieben, so erhält man nun für P_2 9,3 $cm \cdot h^{-1}$, d. h. die Wasserdurchlässigkeit des Plasmas wäre von 16,7 um fast die Hälfte auf 9,3 abgefallen! Eine solche Verdichtung des Plasmahäutchens durch Methylalkohol könnte man sich gut vorstellen.

Durch weitere Zunahme von T (steilere Gerade QTP in Abb. 4) könnte P_2 schließlich gleich oder sogar kleiner als P_1 werden. Die charakteristische Eigentümlichkeit der Plasmoptyse ist jedoch ihr rascher, explosionsartiger Eintritt. Die Stoßzeit T muß deshalb kurz bleiben. Es ist daher wahrscheinlich, daß sich bei der Verwendung von Plasmoptysegemischen nicht nur die Wasserpermeabilität P_2, sondern gleichzeitig auch die Stoffpermeabilität in gegenläufigem Sinne verändert.

Vermutlich sind die Permeations«konstanten» viel veränderlicher, als man in der Literatur im allgemeinen annimmt.

6. *Plasmolyseversuche*

Leider gibt es wenige Objekte, an denen man die zur Messung von kurzen Stoßzeiten zu verfolgenden Volumschwankungen so gut beobachten kann wie bei den Characeen. Dagegen bietet die Umkehrung der Plasmolyse zur Deplasmolyse, die in permeierenden Medien (Glyzerin, Harnstoff usw.) bei beliebigen Zellen verfolgt werden kann, ideale Bedingungen zur Messung der Zeit T, die dann die Plasmolysezeit vorstellt. Sie muß nach (7) von der Konzentration des verwendeten Plasmolytikums unabhängig sein.

Bei Plasmolyseversuchen muß man vorerst allerdings feststellen, ob es erlaubt ist, $v_2 = 1$ zu setzen, wie dies bei der Ableitung von Gleichung (5) geschehen ist. Es bietet keine Schwierigkeit, v_2 und eventuell auch v_1 in den Gleichungen beizubehalten, nur wird dann die graphische Bestimmungsmethode etwas komplizierter. Die ihr zugrunde liegende Gleichung würde lauten:

$$QTP_1 - \ln (V_1 - v_1)\, P_1 = QTP_2 - \ln (v_2 - V_2)\, P_2 . \quad (8a)$$

Da in der Zelle außer Wasser (v_2) und dem zu prüfenden Stoff (v_1) noch andere gelöste Stoffe vorkommen, ist in der Regel $v_1 + v_2 \neq 1$ und auch nicht ~ 1. Falls die Außenlösung ein Mehrstoffgemisch ist, gilt auch für $V_1 + V_2 \neq 1$. In (8a) heben sich daher $V_1 - v_1$ gegen $v_2 - V_2$ nicht heraus, und das hat dann zur Folge, daß die Plasmolysezeit konzentrationsabhängig wird.

[1] Laut brieflicher Mitteilung von Prof. Collander betrug bei dem erwähnten Versuche T für 2 Mol CH_3OH weniger als 30 Sekunden, für 4 Mol CH_3OH lag T dagegen zwischen 15 und 45 Sekunden!

Eine zweite Schwierigkeit ergibt sich daraus, daß die Oberflächenentwicklung Q einer plasmolysierenden Zelle eine Funktion der Zeit ist. Bei unseren bisherigen Betrachtungen durften wir annehmen, daß Q in erster Näherung konstant bleibe. Für Plasmolyseversuche muß jedoch der Veränderlichkeit von Q Rechnung getragen werden.

Für eine kugelige Zelle beträgt $Q = 3/r$; da nun r zufolge des Stoffeintritts wächst und wegen des Wasseraustritts zugleich schwindet, ergibt sich für

$$Q = f(y) = \frac{3}{r\,(\sqrt[3]{1+y_1} + \sqrt[3]{1-y_2} - 1)} .$$

Da bei der Plasmolyse der Stoffeintritt viel kleiner ist als der Wasseraustritt, soll in erster Näherung $y_1 \sim 0$ gesetzt werden. Dann ergibt sich für (4)

$$\frac{dy_2}{dt} = \frac{3P_2 (V_2 - y_2)}{r \sqrt[3]{1-y_2}} . \quad (4a)$$

Diese Gleichung ist integrierbar[1]. Es ergibt sich jedoch ein so komplizierter Ausdruck, daß nicht leicht mit ihm gearbeitet werden kann.

Günstiger liegen die Verhältnisse für zylindrische Zellen. Für jene beträgt die Oberflächenentwicklung unter Vernachlässigung der Endflächen $Q = 2/r$. Sie ist somit unabhängig von der Länge der Zelle. Wenn sich also der Protoplast zusammenzieht, bleibt seine Oberflächenentwicklung konstant, solange seine Endflächen im Vergleich zum Zylindermantel klein bleiben. Ferner läßt sich die Volumänderung, wie dies von plasmometrischen Messungen nach Höfler[2] bekannt ist, bequem verfolgen und so die Plasmolysezeit T bestimmen.

Es sollte daher möglich sein, die in der Literatur fehlenden Wasserpermeationskonstanten mit Hilfe von Plasmolyseversuchen an geeignet geformten (langzylindrischen) Zellen nach der mitgeteilten Formel (4) bzw. (4a) zu bestimmen. Um von der Semipermeabilität des Protoplasmas ein richtiges Bild zu erhalten, sollte ein größeres Zahlenmaterial von P_2-Werten gesammelt und mit den bekannten P_1-Werten verglichen werden.

Summary

The permeability of cells to dissolved molecules is given by the permeation constant of Collander ($cm \cdot h^{-1}$), whilst the permeability to water is measured by a filter constant ($cm \cdot Atm.^{-1} \cdot h^{-1}$). Therefore these constants are not comparable, and it is impossible to calculate quantitative data on the semipermeability of a cell.

In this paper the permeation process is considered as a counterdiffusion of dissolved molecules into the cell and water out of the cell. From the two resulting diffusion equations formulae and a graphic method are derived, which permit to calculate the permeation constant of water, when the permeation constant of a given substance entering the cell is known. These constants are comparable and their ratio is a conclusive measure of the semipermeability.

[1] Für mathematische Beratung bin ich Herrn Kollege Prof. Kollros, ETH. Zürich, zu Dank verpflichtet.

[2] K. Höfler, Permeabilitätsbestimmung nach der plasmometrischen Methode, Ber. dtsch. bot. Ges. *36*, 414 (1918).

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Per i comunicati provvisori è responsabile solo l'autore. – The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Die experimentelle Prüfung der Gitterfasern auf Zugbeanspruchung mit Hilfe des Mikromanipulators

Nach der üblichen Auffassung, die sich besonders auf die Arbeiten von HUZELLA[1] (1929–41) stützt, sollen die retikulären Fasern gummiartig dehnbar sein. Dieser Meinung sind besonders PLENK[2] (1930) und VON MÖLLENDORFF[3] (1932, 1942 und 1943) entgegengetreten. Die Entscheidung des Streites durch experimentelle Prüfung mit Hilfe des Mikromanipulators ist mehrfach versucht worden (DE RENYI[4] (1929), LEVI[5] (1931), LENGYEL[6] (1932), NAGEL[7] (1934 und 1935), BAIRATI[8] (1938 und 1940), doch wurden die Befunde ganz verschieden gedeutet. Ich habe deshalb diese Frage unter besseren Bedingungen an bisher nicht untersuchtem, menschlichem Gewebe erneut angegangen. Die Versuche wurden im Dunkelfeld ausgeführt. An 30 μ dicken Gefrierschnitten unfixierter menschlicher Milzen, deren freie Zellen ich *post mortem* mit reichlich physiologischer Kochsalzlösung ausgespült hatte, prüfte ich mit feinsten Glasdornen und Glasspateln einzelne Maschen und Fasern des Retikulinnetzes auf Zug. Es ergab sich eindeutig, daß die Gitterfasern nicht gummiartig dehnbar sind wie die elastischen Fasern. Ihr Materialcharakter entspricht dem der Kollagenfasern. Entweder halten sie der Zugbeanspruchung stand oder dann zerreißen sie. Sie müssen einen relativ hohen Elastizitätsmodul bei geringer Elastizitätsbreite haben. Die Enden zerrissener Fasern rollen sich nicht ein, wie wir das bei elastischen Elementen zu sehen gewohnt sind. Die einzelnen Netzmaschen dagegen, obschon sie aus zugfesten Fasern aufgebaut werden, sind keineswegs starr. Sie verlängern sich in Richtung des Zuges und werden gleichzeitig schmäler. Die netzförmige Anordnung führt zum gleichen Ergebnis wie die Scherengitterkonstruktion bei den Kollagenfasern. Die funktionelle Aufgabe ist dieselbe wie beim kollagenen Fasergewebe. Dessen Zugfestigkeit bei gleichzeitiger Verschieblichkeit der Fasern wird somit in jene kleinsten, nur mehr dem Mikroskop zugänglichen Bereiche fortgesetzt. Die Gitterfasern bestimmen die Dehnungsgrenze der Gewebestrukturen im kleinsten Raume.

A. FALLER

Anatomisches Institut der Universität Zürich, den 23. Februar 1946.

Summary

The free cells of 30 μ slices of frozen unfixed human spleen were thoroughly rinsed *post mortem* with physiological salt solution. The behaviour of the loose areolar tissues against pull were tested by probing with minute pieces of glass. The test made in the dark-field showed clearly that the netfibres cannot be extended as gumlike elastic elements. The character of their material corresponds to the collagene fibres: either they stand the distension, or they break. The ends of the broken fibres do not roll up like elastic elements. The single areolar spaces, though they consist of strong fibres, are by no means rigid. They extend in the direction of the pull, narrowing at the same time. The netlike arrangement of the fibres of the loose areolar tissues has the same effect as the cross-net-tissue of the collagene fibres. The functional task of the net-fibres is the same as that of the collagene fibres. Tension strength with simultaneous shifting of the collagene fibres is transferred by the reticular fibres to the smallest microscopic regions, where there is no longer any collagene tissue. They determine the limit of distension of the tissues in the smallest space.

[1] HUZELLA, Die zwischenzellige Organisation, Jena 1941.
[2] PLENK, Anat. Anz. *69*, 25 (1930).
[3] VON MÖLLENDORFF, Z. Zellfschg. *15*, 131 (1932); Aschoff-Vorlesung 1942, Freiburg, Lehrbuch der Histologie, Jena 1943.
[4] DE RENYI, J. comp. Neur. *48*, 293 (1929).
[5] LEVI, Arch. exp. Zellfschg. *11*, 178 (1931).
[6] LENGYEL, Anat. Anz. *74*, 330 (1932).
[7] NAGEL, Z. Zellfschg. *21*, 376 (1934); *22*, 694 (1935).
[8] BAIRATI, Z. Zellfschg. *27*, 100 (1938), *30*, 389 (1940).

Intorno alle attività biochimiche dei *Flavobacterium*

Negli ultimi sei anni sono state poste in luce attività di schizomiceti riferibili al genere *Flavobacterium* Bergey, che per il loro alto interesse biochimico e biologico fanno ritenere che sia opportuno il riesame, da un punto di vista fisiologico, di tutte le specie di tale genere onde constatare se alla modesta attività idrolitica e fermentativa che è loro caratteristica si accompagnino con regolarità delle proprietà ossidanti su diverse sostanze organiche. È probabile che l'indagine debba riuscire fruttuosa e che l'attività dei *Flavobacterium* possa essere messa in rapporto con importanti trasformazioni naturali. Le indagini che a questo proposito sono in corso nel nostro istituto, sembrano confermare questo modo di vedere. Esse hanno il loro punto di partenza nella constatazione fatta nel 1939 da MAMOLI, KOCH e TESCHEN[1] circa la capacità presentata da un batterio, incompletamente descritto e riferito alla specie *Corynebacterium helvolum*, di determinare la trasformazione del deidroandrosterone in androstendione. Poco dopo ARNAUDI[2] isolava un altro microrganismo avente la stessa proprietà, che ERCOLI[3] dimostrava essere capace di ossidare diverse altre sostanze appartenenti alla serie degli ormoni sessuali ed in particolare di ossidare l'androstendiolo a testosterone. Più tardi, essendosi potuto procedere a prove di confronto fra i due germi, si potè constatare che la cultura di MAMOLI, KOCH e TESCHEN non era una cultura pura, bensì una miscela di germi diversi uno dei quali corrispondeva a

[1] L. MAMOLI, R. KOCH e H. TESCHEN, Naturwiss., *27*, 319 (1939).
[2] C. ARNAUDI, Boll. sez. it. soc. int. microb., *10/12* (1939).
[3] A. ERCOLI, La chimica e l'industria, *23*, 444 (1940). Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. *270* (1941).

quello isolato dall'Arnaudi e classificato come *Flavobacterium dehydrogenans*[1].

L'interesse biologico di queste azioni microbiche non risiede soltanto nel fatto che per la prima volta venivano descritti schizomiceti capaci di attaccare le sterine, ma anche e specialmente perchè l'ossidazione da essi provocata si realizza con caratteri di alta specificità, sicchè è possibile la loro utilizzazione da un punto di vista industriale, per alcune trasformazioni che hanno luogo nel corso della sintesi degli ormoni sessuali. Essi infatti consentono, diversamente dai reattivi chimici ad azione non selettiva, l'ossidazione dei gruppi alcolici secondari e quindi permettono l'ottenimento di rendimenti assai più elevati.

I caratteri biologici di questi batteri sono per sè stessi assai interessanti e sembrano avere uno stretto legame con le loro proprietà biochimiche. Essi elaborano un pigmento giallo citrino che è racchiuso nella capsula del batterio e non diffonde nei liquidi e che si forma esclusivamente alla luce. Tale pigmento sembra legato alle capacità respiratorie ed ossidative del batterio, in quanto quelli intensamente pigmentati per esposizione alla luce diffusa, determinano un minore abbassamento del potenziale *redox* del mezzo nutritivo di quelli privi di pigmento perchè cresciuti al buio ed inoltre metabolizzano con intensità assai più accentuata il glucosio e l'alcole etilico di quelli non pigmentati. Parallelamente si può constatare che la deidrogenazione del deidroandrosterone è più debole od anche nulla se si impiegano stipiti privi di pigmento. Viceversa, culture abbondantemente pigmentate e trattate per 3 ore a 56° C si sono mostrate ancora capaci della ossidazione sopra citata, onde l'attività ossidativa risulterebbe legata al pigmento più che ai processi vitali del batterio. Va inoltre rammentata la notevole resistenza che presenta il *Flavobacterium dehydrogenans* all'alcole etilico (7%), all'acetone (9%) ed all'acqua ossigenata, che nella misura del 0,025% addizionata al brodo-lievito, non ne arresta la moltiplicazione.

Nel 1944 Ercoli e Molina[2] hanno osservato un particolare comportamento biochimico in altri due *Flavobacterium* morfologicamente assai simili al *dehydrogenans*. Uno, denominato *Flav. androstendionicum*, capace di ossidare l'androstendiolo in androstenedione, avente cioè l'attitudine a deidrogenare i due ossidrili alcoolici secondari in posizione C 3 e C 17, mentre non può ossidare l'androstenediolo a testosterone, ossidazione provocata invece dal *Flav. dehydrogenans*. Il secondo, denominato *Flav. carbonilicum*, dimostrante invece un potere ossidante intermedio fra quello esplicato dal *Flav. dehydrogenans* ed il *Flav. androstendionicum*. Esso infatti, messo ad agire sull'androstendiolo, determina la formazione di una miscela di testosterone e di androstenedione. È da tenere presente però che non sono stati determinati i livelli di potenziale *redox* ai quali vennero realizzate da Molina ed Ercoli le ossidazioni con tali batteri e non si può escludere *a priori* che le condizioni ambientali nelle quali l'ossidazione si svolge, non intervengano a determinare una più o meno intensa azione ossidante. Se così fosse, i due germi sopra citati rientrerebbero evidentemente nella specie *Flav. dehydrogenans*.

La capacità ossidante dei flavobatteri si estrinseca però anche su altre sostanze oltre alle sterine. Notevole è l'azione di alcuni di essi sopra la glicerina che viene intensamente acidificata e su diversi idrati di carbonio i quali rimangono, parimenti alla glicerina inerti dal punto di vista fermentativo e risultano invece più o meno intensamente acidificati. Anche più interessante è il fatto che alcuni idrocarburi e loro derivati possano essere utilizzati dai flavobatteri in via ossidativa. È stato possibile infatti far crescere diversi flavobatteri in soluzioni saline nutritive, nelle quali l'unica fonte di carbonio era costituita da toluolo, xilolo, paraffina, acido benzoico, acido salicilico ed acido fenico.

Alcune esperienze attualmente in corso di esecuzione ci fanno supporre che fra i commensali dei cellulosolitici aerobi ossidanti la cellulosa del terreno, siano largamente rappresentati anche i *Flavobacterium* e che la loro presenza non sia senza significato nello svolgimento di questo importante processo degradativo.

Carlo Arnaudi

Istituto di Microbiologia agraria e tecnica dell'Università di Milano, 2 marzo 1946.

Summary

A few *Flavobacterium*, among them *Flav. dehydrogenans*, present oxidative activities upon sterins from the serie of sexual hormons, acting in a selective manner. These microorganisms have a scarce fermentative capacity against carbohydrates and an eminent oxidative action upon hydrocarbures and their derivatives as toluol, xylol, paraphine, benzoic acid, salicylic acid, phenol.

The pigment of *Flav. dehydrogenans*, which is exclusively elaborated at diffusive light, is straightly fixed at oxidative processes determined by the bacterium.

[1] C. Arnaudi, Boll. I.S.M. (1942); Centr. Bakt., II. Abt. *105* (1942).

[2] L. Molina e A. Ercoli, Boll. I.S.M. (1944).

Sur certaines conditions de la transformation du type antigénique et de l'équipement enzymatique d'un colibacille, sous l'effet d'un principe inducteur de nature thymonucléique issu d'un autre colibacille (mutation «dirigée»)

Depuis les travaux de Griffith, on connaît la possibilité, pour un pneumocoque, de changer de type et récemment Avery, MacLeod et McCarty ont découvert la nature thymonucléique du principe inducteur grâce auquel un type de pneumocoque peut imposer sa propre spécificité à un autre type en voie de mutation. Berry a retrouvé des phénomènes comparables dans le domaine des virus (virus de Shope-Sanarelli). A notre tour, nous avons vu un type de colibacille imposer sa propre spécificité et quelques-uns au moins de ses caractères enzymatiques à un autre type de colibacille, et cela grâce à l'entrée en jeu d'un principe inducteur thymonucléique[1]. Il est assez vraisemblable que des transformations du même ordre sont susceptibles de se produire, *avec plus ou moins de facilité*, chez toutes les bactéries et tous les virus, et qu'elles jouent quelque rôle dans l'évolution naturelle des flores microbiennes saprophytes et pathogènes. Mais il convient d'éviter une erreur de perspective et de ne pas tomber dans un mobilisme exagéré: de pareilles mutations «dirigées» semblent garder un caractère exceptionnel et les types antigéniques demeurent usuellement stables, conservant ainsi, *en pratique*, toute leur valeur d'«espèces élémentaires». C'est ce que nous voudrions montrer à propos des colibacilles.

[1] Exper., *1*, 334 (1945).

Les colibacilles donnent lieu à un très grand nombre de types antigéniques distincts, dont chacun est caractérisé par la constitution de son polysaccharide somatique. Mais il semble exister des groupes parmi tous ces types, basés sur la spécificité des matières protéiques de la cellule bactérienne; toutefois la question est encore en pleine étude dans notre laboratoire. Les colibacilles C_1 et C_2 dont il a été question dans notre précédente note, appartiennent à un même groupe et il y a tout lieu de penser que la possibilité d'une mutation dirigée ne dépasse pas le cas de deux germes très voisins l'un de l'autre. Mais à beaucoup près, cette condition n'est pas suffisante pour qu'une pareille mutation puisse s'installer; il faut encore, selon toute probabilité, que le germe intéressé soit dans un certain état d'instabilité dont la nature intime nous échappe complètement. Ainsi, nous avons toujours échoué dans nos tentatives répétées pour transformer C_1 rough en C_2 smooth, grâce à une nucléoprotéine ou à un acide nucléique extraits de C_2. D'autre part, parmi les assez nombreuses variantes qu'il est possible de distinguer dans C_2 rough, en se basant sur l'aspect des colonies, une seule (forme à très petites colonies) se montre sensible à l'extrait provenant de C_1, et peut se transformer sous son action en C_1 smooth. Quant à C_1 rough, ce n'est qu'assez exceptionnellement qu'on obtient son passage à C_1 smooth, sous l'effet du même extrait[1]. Ces faits rappellent absolument ceux qui ont été vus dans le domaine des pneumocoques.

Il convient de noter, toutefois, que l'échec d'une tentative de mutation dirigée peut fort probablement tenir aussi à des causes autres que la trop grande stabilité du germe considéré. Notre technique de préparation de l'extrait inducteur comporte une courte autolyse du colibacille tué par le toluène, à 37° C ou mieux à la température ordinaire (quelques heures), une courte digestion pepsique vers p_H 2 et à la température ordinaire (quelques heures) et des précipitations fractionnées en milieu alcoolique et acide. Cela offre bien des possibilités d'altération de l'acide thymonucléique hautement polymérisé, tant par voie enzymatique (thymonucléase bactérienne) que par voie purement chimique (en particulier action des acides et des alcalis). Avery et ses collaborateurs ont rencontré des difficultés du même ordre dans le cas du pneumocoque, mais ils ont pu les tourner en recourant à une extraction des germes par le désoxycholate de sodium. Il semble beaucoup moins aisé d'obtenir les nucléoprotéines du colibacille et même le procédé par autolyse échoue totalement ou presque totalement avec la grande majorité des germes: ou bien on n'extrait à peu près rien, ou bien les enzymes dégradent complètement l'acide nucléique au fur et à mesure de sa libération. Dans les cas les plus favorables (C_1 par exemple), les pertes en acide nucléique hautement polymérisé sont certainement énormes et sans doute faut-il attribuer à ce fait l'activité relativement basse de nos préparations du principe inducteur nucléique de C_1: activité limitée à des dilutions de quelques centaines de *milliers* de fois, alors que les préparations homologues d'Avery se montrent agissantes jusqu'à des dilutions atteignant plusieurs centaines de *millions* de fois. Nous ajouterons que, chez le colibacille, le principe actif paraît nettement moins sensible aux enzymes bactériens et à l'acidité tant qu'il est encore en combinaisons protéiques.

[1] C_2 smooth passe très facilement à l'état C_2 rough, dans les cultures usuelles sur bouillon et sur gélose, en donnant lieu à de nombreuses variantes quant à l'aspect des colonies. Dans les mêmes conditions le passage de C_1 smooth à C_1 rough est assez fréquent, mais ne présente pas le spectre complexe de variantes auquel donne lieu C_2.

Nous nous sommes posé la question de savoir si quelque relation de caractère statistique ne pourrait pas être établie entre la concentration du milieu de culture en principe nucléique inducteur et la fréquence d'apparition du mutant. Nous poursuivons l'étude du problème, mais nous nous heurtons à une grosse difficulté pratique: la forme rough originelle pousse en dépôt cohérent au fond des tubes, même sur les milieux non salés, alors que le mutant smooth donne lieu à une culture diffuse envahissant le milieu. Comment, dans ces conditions, établir avec quelque exactitude et par l'artifice des repiquages sur gélose (colonies isolées) les proportions respectives des deux formes? Ajoutons enfin que dans le cas du colibacille, la transformation est capable de s'opérer encore au sein des cultures en bouillon peptoné usuel; l'adjonction de sérum sanguin ne paraît pas présenter l'utilité fondamentale qu'elle revêt dans le cas du pneumocoque.

En résumé, nous apportons, nous semble-t-il, la preuve d'une *possibilité* de mutation dirigée sous l'action d'un principe thymonucléique, chez les colibacilles[1]. Mais la manifestation du phénomène demeure fort contingente par suite, tout à la fois, de l'inégale faculté de mutation des divers germes et de la grande imperfection de nos techniques actuelles. Venant s'ajouter aux remarquables observations sur le pneumocoque qui se sont échelonnées des travaux de Griffith à ceux d'Avery et ses collaborateurs, nos observations sur le colibacille contribuent à démontrer, de façon plus générale, la réalité même des mutations chez les bactéries — êtres dépourvus de sexualité — réalité qui ne peut plus être mise en doute dans le cas des microorganismes plus élevés en organisation et doués de sexualité, depuis les belles études récentes de Beadle et Tatum sur la moisissure *Neurospora* et de Spiegelman et Lindegren sur la levure.

André Boivin, Albert Delaunay,
Roger Vendrely et Yvonne Lehoult

Institut Pasteur (Paris–Garches), le 6 mars 1946.

Summary

The transformation of antigenic and enzymatic properties of a bacteria can be produced by the action of an inductor thymonucleic factor, which comes from a related bacteria. However, this transformation is only possible when the bacteria which must undergo the "mutation dirigée" is in a state of pronounced instability, the determinism of which is still unknown. We find to-day the greatest difficulties to isolate, without destroying it, the inductor factor, because it is very sensitive to bacterial enzyms and to the delayed action of acids and bases.

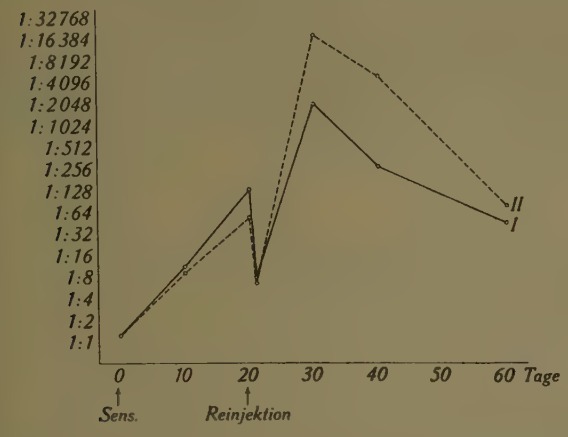
[1] Seul l'acide nucléique provenant du germe inducteur se montre actif (acide nucléique de C_1 dans le cas du passage de C_2 à C_1). Toutes les tentatives faites pour utiliser d'autres acides nucléiques d'origine bactérienne (bactéries non apparentées), végétale ou animale, ont échoué.

Einfluß antianaphylaktisch wirkender Stoffe auf die Antikörperproduktion

Um Antiseren von möglichst hohem Titer zu gewinnen, ist es erforderlich, den Tieren das Antigen zu wiederholten Malen und in geeigneten zeitlichen Intervallen zu injizieren. Durch solche Reinjektionen kann die Antikörperbildung vermehrt angeregt werden. Leider

aber treten nach solchen Reinjektionen oft unerwünschte anaphylaktische Erscheinungen auf (Allgemeinreaktionen wie Atemnot, Kollaps etc.).

Nun ist bekannt, daß mit sogenannten Antihistaminstoffen das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen weitgehend verhindert werden kann (siehe HALPERN[1] u.a.). Es wäre daher wichtig, zu wissen, wieweit man von dieser Schutzfunktion der Antihistaminstoffe Gebrauch



machen darf, ohne daß dadurch die Antikörperbildung beeinträchtigt wird. Um darüber Aufschluß zu bekommen, haben wir gleiche Gruppen von je 9 Kaninchen mit Eieralbumin (als Antigen) sensibilisiert. 20 Tage später erhielt eine Gruppe (I) 20 cm³ 2prozentige Eieralbuminlösung intravenös reinjiziert. Alle Tiere dieser Gruppe reagierten mit schweren anaphylaktischen Symptomen (Seitenlage, Stuhl- und Urinlassen, Atemnot etc.). Eine andere Gruppe (II) erhielt 20 cm³ einer 10prozentigen Eieralbuminlösung reinjiziert. Vorgängig (½ Stunde) dieser Reinjektion erhielten die Tiere jedoch 20 mg/kg eines hochwirksamen Antihistaminstoffes subkutan (z. B. Antistin-Ciba (2-[N-phenyl-N-benzyl-aminomethyl]imidazolin). Trotz der fünfmal größeren Eieralbumindosis zeigten diese Tiere keinerlei anaphylaktische Symptome. Das Verhalten des Antikörpertiters (Serumpräzipitine) dieser beiden Gruppen ist aus der obenstehenden Tabelle ersichtlich.

Aus diesen Versuchen ergibt sich folgendes: Auch unter der Wirkung eines Antihistaminstoffes ruft eine Reinjektion Antikörperbildung hervor. Diese ist bedeutend höher als bei den Kontrolltieren. Unter dem Schutz des Antihistaminstoffes kann eine wesentlich höhere, sonst nicht tolerierte Antigenmenge gegeben werden. Diese Möglichkeit ist die Grundlage der verbesserten Antikörperproduktion.

ROLF MEIER und KARL BUCHER

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 6. März 1946.

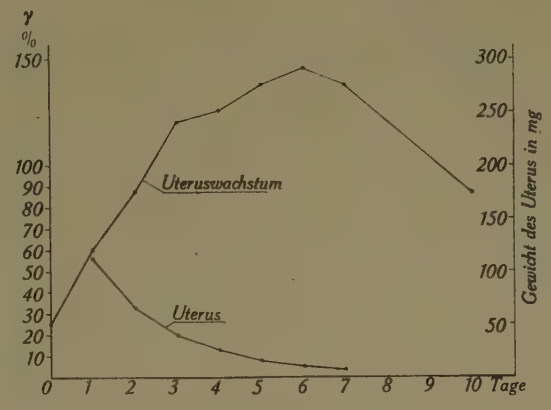
Summary

To produce antisera of high antibody concentration animals after sensitization with protein have been reinjected with lethal doses of the antigen, protected against the shock-effect by substances with antihistamin properties (as example Antistin). The antibody concentration was considerably higher in these animals as in the other non-protected group reinjected with the highest tolerated antigen dosage.

[1] B. N. HALPERN, Arch. int. Pharmacodyn. *68*, 339 (1942).

Zusammenhang zwischen Konzentration der 7-Methylbisdehydrodoisynolsäure im Uterus und ihrem Wachstumseffekt

Für die Analyse des Angriffspunktes pharmakologischer Wirkungen ist die Bestimmung des Wirkstoffes in den von der Wirkung betroffenen Organen, Zellen und gegebenenfalls ihren Teilen eine wesentliche Voraussetzung. Die Beziehung der Konzentration des Wirkstoffes zur Konzentration von Zellbestandteilen, das Verteilungsgleichgewicht Lösung zu Zelle, bietet Anhaltspunkte für die Beurteilung der der Wirkung zugrunde liegenden chemisch-physikalischen Reaktion. Für die Sterinhormone ist bisher nicht bekannt, ob ihre hohe Wirksamkeit durch Anreicherung in den spezifisch reagierenden Organen oder durch besonders hohe Empfindlichkeit derselben zustande kommt. Nachdem der eine von uns[1] die besonders hohe perorale Wirksamkeit der Bisdehydrodoisynolsäure, eines den natürlichen Hormonen chemisch nahestehenden, von MIESCHER[2] synthetisch gewonnenen Östrogens, festgestellt hatte, wurde es möglich, eine einfache biologische Bestimmungsmethode dieses Wirkstoffes in den Organen der behandelten Tiere auszuarbeiten. Einzelheiten dieser Methode und Angabe von Organkonzentration und Ausscheidungswerten werden andernorts mitgeteilt. Die besonders interessierende Frage war die Feststellung der wirksamen Konzentration im Uterus als desjenigen Organs, das spezifisch auf den Wirkstoff reagiert. In der anliegenden Kurve sind die Werte der Konzentration im Uterus und die Wachstumskurve des Organs nach einmaliger Gabe von 1 mg/kg an der Ratte zusammengestellt. Aus diesen Werten ergibt sich, daß ein Wachstumsgleichgewicht des Uterus bei Konzentrationen von



Gehalt des Uterus an Methylbisdehydrodoisynolsäure in γ% (Ratte) nach einmaliger stomachaler Gabe von 1 mg/kg.

3—4 γ/100 g Uterus vorhanden ist, höhere Konzentrationen bewirken Gewichtsanstieg, bei niederen kommt es zu Gewichtsabnahme. Der Zusammenhang zwischen konstanter Konzentration im Uterus und Wachstumsvorgang wird weiter untersucht.

Die absoluten Werte im Uterus liegen bei Vergleich mit anderen Organen etwas höher als die Werte der Muskulatur und tiefer als die der Leber, das durchschnittliche Verhältnis in den gut bestimmbaren Werten beträgt: Muskel: Uterus: Leber = 1:2:5. Es kommt also zu einer gewissen Anreicherung im Uterus, doch ist der

[1] E. TSCHOPP, Schweiz. med. Wschr. *74*, 1310 (1944).

[2] K. MIESCHER, Schweiz. Naturf. Ges. vom 3. September 1944. Helv. chim. acta *27*, 1153 (1944).

Uterus gegenüber anderen Organen keineswegs durch eine besondere Anhäufung ausgezeichnet. Die Organkonzentration im spezifisch beeinflußten Organ liegt also bei etwa $3 \cdot 10^{-8}$, das heißt bei einer Konzentration des östrogenen Stoffes, die etwa derjenigen der autonomen Wirkstoffe entspricht.

R. Meier und E. Tschopp

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 6. März 1946.

Summary

After administration of methylbisdehydrodoisynolic acid (1-ethyl-2-methyl-7-methoxy-tetrahydro-phenantryl-2-carbonic acid) the content of this oestrogen in the uterus of the spayed rat has been determined. It has been found, that a concentration of 3—4 γ/100 g uterus tissue is necessary for the growth reaction of the organ. The concentration in the uterus lies between the concentration of muscle and liver. So the specific sensitivity of the uterus must be responsable for his reaction to an oestrogen.

La spécificité de la réaction de Feulgen pour la détection de l'acide thymonucléique

La réaction de Feulgen est employée couramment pour la détection de l'acide thymonucléique; mais récemment Stedman et Stedman[1,2,3] et Carr[4] on émis certains doutes sur sa spécificité. Stedman et Stedman pensent que le colorant formé au cours de la réaction entre l'acide thymonucléique et l'acide fuchsine sulfureux serait soluble: il ne se fixerait pas *in situ* sur l'acide thymonucléique, mais il surcolorerait secondairement une protéine acide, fortement basophile, présente dans la chromatine (chromosomine). C'est pourquoi Stedman doute fortement de ce que l'acide thymonucléique soit un constituant de la chromatine; ce point de vue audacieux a été d'ailleurs critiqué par Callan[5], par Caspersson[6] et par Serra[7]. Quant aux objections de Carr, elles résident notamment dans le fait que l'hydrolyse acide préalable à la réaction colorée détruirait presque tout le cytoplasme sans toucher le noyau: celui-ci seul donnerait la réaction parce que le cytoplasme se serait réduit à un «fantôme» au cours de l'hydrolyse. En outre, Carr estime que la réaction de Feulgen est due à une adsorption du colorant formé au niveau des chromosomes et non à une réaction chimique localisée, pour la raison suivante: si on ajoute un excès considérable de SO_2 au réactif ou si on traite une coupe hydrolysée par de l'eau riche en SO_2 avant de la plonger dans le réactif, on obtient une réaction normale; or, selon Carr, le désoxyribose aurait du réagir avec l'excès de SO_2 et la réaction aurait donc dû être négative.

Les expériences suivantes ont eu pour but de rechercher si ces critiques sont réellement valables:

1° Callan[5] et Serra[7] ont fait remarquer que la réaction de Feulgen devient négative lorsqu'on traite une préparation microscopique par de la thymonucléodépolymérase. Nous avons pu confirmer ce fait en utilisant une préparation enzymatique très active préparée suivant la méthode de Fischer[1] et coll.: à condition d'activer l'enzyme par l'addition d'ions Mg^{++}, on obtient la disparition totale de la réaction de Feulgen et de la basophilie de la chromatine en quelques minutes, tandis que la basophilie cytoplasmique, due à l'acide ribonucléique, se maintient. On retrouve de l'acide thymonucléique libéré dans la solution enzymatique, si on effectue la réaction de Dische[2] sur celle-ci. Ces résultats suggèrent que la basophilie de la chromatine est due, non pas à la chromosomine, mais à l'acide thymonucléique. Notons en passant que l'acide thymonucléique résiste à l'action de l'enzyme dans le cas de certains noyaux (spermatozoïdes de Mammifères, globules rouges de Batraciens): peut-être l'acide thymonucléique se trouve-t-il, dans ces noyaux, sous une forme différente ou est-il lié plus étroitement aux protéines.

2° On n'observe pas de dissolution appréciable du cytoplasme lorsqu'on surcolore par un colorant acide. L'hydrolyse ne détruit donc pas le cytoplasme dans ces conditions, mais elle fait disparaître la basophilie cytoplasmique en attaquant sans doute l'acide ribonucléique.

3° En ce qui concerne les effets d'un excès de SO_2, nous avons retrouvé les résultats de Carr; mais nous avons constaté que la réaction de Feulgen donnée par l'acide thymonucléique *in vitro* n'est pas non plus influencée par l'addition de grosses quantités de SO_2. Il faut en conclure que le produit de l'hydrolyse acide de l'acide thymonucléique (acide thyminique) ne réagit pas avec SO_2. Il réagit par contre avec SO_3NaH (en milieu non acide), dont un excès bloque la réaction de Feulgen *in vitro*; un traitement de coupes microscopiques par SO_3NaH, intercalé entre l'hydrolyse acide et la réaction colorée, bloque également le développement de la réaction de Feulgen, comme l'ont montré Feulgen et Voit[3] et comme nous l'avons vérifié. Le comportement de l'acide thymonucléique vis-à-vis de SO_2 et de SO_3NaH est donc identique sur coupes et *in vitro*.

4° Enfin, nous avons recherché si l'acide thymonucléique résiste à l'hydrolyse acide ou s'il se dissout au cours de celle-ci. Dans une première série d'expériences, une suspension de globules rouges de Poulet ou de noyaux isolés de ces globules rouges a été traitée par HCl N pendant 5 minutes à 60° C. Dans certains cas, le matériel avait été préalablement fixé au Zenker ou à l'alcool. Après l'hydrolyse, on centrifugeait et dosait l'acide thymonucléique dans le liquide et le culot par la méthode de Dische[2]: la réaction a toujours été négative dans le liquide d'hydrolyse et on retrouvait la totalité de l'acide thymonucléique dans le culot.

Une seconde expérience a consisté à fixer à l'alcool ou au Zenker de l'acide thymonucléique hautement polymérisé préparé par la méthode de Feulgen; les précipités furent enrobés dans de l'agar, puis de la paraffine et coupés au microtome. Si on effectue la réaction de Feulgen sur ces coupes, on obtient une coloration intense; cette coloration est parfaitement localisée au précipité après fixation au Zenker, plus diffuse après fixation à l'alcool.

Ces deux expériences montrent clairement que l'acide thymonucléique ne se dissout pas de façon appréciable au cours de l'hydrolyse préalable à la réaction de Feulgen. On peut conclure de ces divers essais qu'il

[1] E. Stedman, Edinb. medic. J. *51*, 353 (1944).
[2] E. Stedman et E. Stedman, Nature *152*, 267, 505, 556 (1943).
[3] E. Stedman et E. Stedman, Nature *153*, 503 (1944).
[4] J. G. Carr, Nature *156*, 143 (1945).
[5] H. G. Callan, Nature *152*, 503 (1943).
[6] T. Caspersson, Nature *153*, 499 (1944).
[7] J. A. Serra, Bol. Soc. Broteriana *17*, 203 (1943).

[1] F. G. Fischer, I. Böttger et H. Lehmann-Echternacht, Z. physiol. Chem. *271*, 246 (1941).
[2] Z. Dische, Mikrochem. *2*, 4 (1930).
[3] R. Feulgen et K. Voit, Pflügers Arch. ges. Physiol. *206*, 389 (1924).

n'y a pas, à l'heure actuelle, de raison impérieuse de douter de ce que la réaction de Feulgen permet bien la détection *in situ* de l'acide thymonucléique.

J. Brachet

Laboratoire de Morphologie animale. Faculté des sciences de l'Université libre de Bruxelles, le 11 mars 1946.

Summary

A number of experiments all led to the conclusion that the Feulgen reaction is a valuable test for the *in situ* localization of thymonucleic acid: there is thus no serious reason to doubt that this acid is a constituent of chromatin and chromosomes.

Localisation de la phosphatase alcaline pendant le développement des Batraciens

La localisation de la phosphatase alcaline pendant le développement de l'embryon de Poulet a été étudiée, au moyen de la méthode cytochimique de Gomori[1], par F. Moog[2]. La réaction est déjà fortement positive dans le blastoderme non incubé, donc dès le moment où se forme la ligne primitive; ce sont surtout les noyaux et le vitellus qui se colorent. Selon Moog, il n'existe pas de proportionnalité directe entre la teneur en phosphatase alcaline des noyaux et leur aptitude à la multiplication; l'enzyme interviendrait surtout dans les phénomènes d'organogénèse, plutôt que dans ceux de différenciation histologique.

Il était utile de rechercher si ces conclusions peuvent être étendues à d'autres espèces, aux œufs de Batraciens par exemple: ceux-ci permettent en effet d'étudier la localisation de la phosphatase alcaline dès la fécondation et de suivre, par conséquent, ce ferment pendant la segmentation, la gastrulation et l'induction primaire; ces stades importants du développement ne peuvent en effet guère être examinés dans le cas de l'embryon de Poulet. La méthode utilisée était celle de Gomori et de Moog; elle a été appliquée aux œufs d'Axolotl et de Xénope, qui se sont comportés de manière quasi identique.

Voici les résultats principaux de cette étude:

1° Pendant la *segmentation*, la chromatine des noyaux ne fournit qu'une très faible réaction, qui ne s'intensifie pas dans les chromosomes en mitose. La réaction est négative dans le suc nucléaire et le fuseau; le vitellus se colore légèrement en raison de l'existence, au niveau des plaquettes, de phosphates préformés.

2° Au cours de la *gastrulation*, la réaction s'intensifie légèrement dans les noyaux; cette intensification paraît d'ailleurs résulter plutôt de l'enrichissement en chromatine des noyaux, par rapport aux stades précédents, que d'une élévation de la teneur en phosphatase alcaline de la chromatine elle-même. On n'observe pas encore de différences entre les cellules qui donnent naissance aux divers feuillets.

3° Pendant la *neurulation*, on remarque que la chromatine des cellules appartenant aux feuillets superficiel et moyen réagit plus fortement que dans l'entoblaste. Le vitellus des cellules du système nerveux et du chordomésoblaste se colore, lui aussi, plus intensément que dans l'entoblaste. Ces différences s'accusent à mesure que la neurulation progresse; à la fin de celle-ci, l'intensité de la réaction, tant dans les noyaux que le vitellus, suit la série suivante: système nerveux > chorde, somites > épiderme > endoderme. Un fait curieux, qui n'a d'ailleurs pu être observé que chez l'Axolotl, est que les noyaux et le vitellus des cellules de la pièce intermédiaire réagissent avec une intensité exceptionnelle à ce stade. Dans le système nerveux, la coloration est plus forte dans la région postérieure que dans le cerveau.

4° Dans les *jeunes têtards*, la réaction s'intensifie considérablement, tant dans les noyaux que le vitellus; c'est dans les crêtes ganglionnaires et le mésenchyme qu'elle est la plus forte. Viennent ensuite: le système nerveux, la cupule optique (qui réagit plus fortement que le cristallin en voie de différenciation) les somites, le pronéphros et la chorde. La réaction est plus faible dans l'épiderme, la vésicule auditive, les cellules sanguines. Elle est presque négative dans l'endoderme, surtout dans sa moitié postérieure encore indifférenciée.

Insistons encore sur le fait que, quel que soit le stade considéré, la coloration des chromosomes n'est jamais supérieure à celle de la chromatine des noyaux au repos. Il en va d'ailleurs de même chez un Invertébré (œufs de *Tubifex*), où on note également une intensification progressive de la réaction au niveau des noyaux à mesure que le développement progresse.

On peut tirer de ces observations les conclusions suivantes, qui cadrent bien avec celles de Moog:

1° les noyaux des cellules embryonnaires, aux stades, où l'activité mitotique l'emporte sur les autres, n'ont qu'une teneur très faible en phosphatase alcaline;

2° ce ferment ne paraît pas jouer de rôle important lors de la gastrulation et de l'induction primaire;

3° la phosphatase alcaline apparaît en grandes quantités, dans le noyau et le cytoplasme, au moment où l'organogénèse se produit.

J. Brachet

Laboratoire de Morphologie animale, Faculté des sciences de l'Université de Bruxelles, le 11 mars 1946.

Summary

The localization of alkaline phosphatase has been studied in the early development of Amphibian embryos; there is very little enzyme present, even in the nuclei and the chromosomes, during cleavage and gastrulation stages. A marked increase of the enzyme content of both nuclei and yolk occurs only in post-neurula stages. Alkaline phosphatase probably plays no important part in thymonucleic acid synthesis, morphogenetic movements and primary induction, but might be essential in organogenesis.

Sur l'influence de l'aneurine sur la formation des nodosités bactériennes nitrogènes

La fixation de l'azote atmosphérique par les bactéries des nodosités de certaines plantes, les Papilionacées en particulier, constitue un des facteurs les plus intéressants pour l'enrichissement du sol en azote. Comme l'expérience a montré que des cultures de ces bactéries étaient influencées favorablement par l'aneurine, on pouvait se demander si l'adjonction de cette vitamine au sol serait capable de favoriser la production de ces nodosités.

Bottomley avait déjà dans ses travaux sur les auximones constaté que des extraits de tourbe bactérisés favorisaient la croissance de telles bactéries (*B. radicicola*, *Azotobacter chroococcum*). Cette action devait en partie être vitaminique, mais à cette époque, l'aneurine n'était pas encore bien définie.

[1] G. Gomori, J. cell. compar. Physiol. *17*, 71 (1941).

[2] F. Moog, Biol. Bull. *86*, 51 (1944).

On sait que le sol contient habituellement de l'aneurine[1], tout comme l'eau des marais (1,03 à 1,2 γ ‰)[2], ainsi que les engrais naturels[3].

L'aneurine, facteur de croissance pour tant de végétaux, l'est-elle aussi pour les bactéries fixatrices de l'azote atmosphérique? Naundorf et Nilsson[4] rapportent que Nilsson et ses collaborateurs avaient également constaté que de hautes doses d'aneurine et d'un extrait amylique de levure provoquent la formation de cellules bactéroïdes du *B. radicicola* (de *Trifolium pratense*).

Il était par conséquent tentant de rechercher si, au moyen des cultures sur eau (soilless cultures), on pouvait arriver à augmenter le nombre et le volume des nodosités bactériennes de certaines Légumineuses en ajoutant à la solution nutritive une certaine quantité d'aneurine.

Dans une première série de recherches en 1943, nous avons essayé de cultiver sur un milieu de Knoop des haricots, des pois et du soja dans un laboratoire à Bâle. Tous ces essais ont échoué, en ce sens qu'aucune nodosité bactérienne ne s'est formée sur les racines, même en ajoutant dans le milieu de culture des bactéries nitrifiantes (Radicin).

Nous avons alors en 1944 eu l'occasion de faire des essais avec des cultures sur eau à Rathausen près de Lucerne, grâce à l'obligeance du Dr Ringwald et de M. Döring, jardinier, que je remercie ici pour l'intérêt qu'ils ont porté à ces recherches.

Le milieu de culture avait la composition suivante:

KNO_3	542	mg/litre
$Ca(NO_3)_2$	95	mg/litre
H_3PO_4	135	mg/litre
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	135	mg/litre
$Fe_2(SO_4)_3$	14	mg/litre
$MnSO_4 \cdot 4H_2O$	2	mg/litre
Borax	1,7	mg/litre
$ZnSO_4$·aq	0,8	mg/litre
$CuSO_4$·aq	0,6	mg/litre
p_H	5,5	mg/litre

(acidification avec H_2SO_4)

Ce premier essai a été fait avec des haricots «Fine de Montreux». Un bac de culture, le témoin, contenait la solution ci-dessus, tandis qu'on a ajouté au second 0,001 g d'aneurine pour 100 litres de liquide. Nous avons constaté ce qui suit:

	Cultures avec aneurine	Cultures sans aneurine
Nombre des individus avec nodosités bactériennes	41 = 82%	0 = 0%
Nombre des individus *sans* nodosités bactériennes	9 = 18%	50 = 100%

Ce résultat, plutôt inattendu, montrait que l'aneurine ajoutée au milieu de culture pouvait, dans ce cas, favoriser nettement la formation de nodosités.

[1] W.H. Schopfer, Exper. *1*, 183 (1945).
[2] G.E. Hutchinson, Arch. Biochem. (U.S.A.) *2*, 143 (1943).
[3] J. Bonner et J. Greene, Bot. Gaz. *100*, 226 (1938).
[4] G. Naundorf et R. Nilsson, Naturwissenschaften *50*, 753 (1942).

Nous avons alors tâché de compter aussi bien que possible le nombre des nodosités sur chaque individu:

Nombre des nodosités	Nombre des plantes portant le nombre de nodosités ci-contre	%
1	2	4%
2	3	6%
3	5	10%
4	7	14%
5	4	8%
6	1	2%
7	4	8%
8	5	10%
9	1	2%
10	3	6%
11	2	4%
15	2	4%
24	1	2%
31	1	2%

Ces résultats m'ont engagé en 1945 à refaire deux séries d'essais pour vérifier ce premier résultat qui, au premier abord, paraissait presque extraordinaire. Comme il a été tenté à l'arrière-saison (automne — début de l'hiver), les conditions de croissance n'étaient pas tout à fait normales, ce qui, peut-être, pourrait expliquer que, sans aneurine, la formation de nodosités a fait défaut. Toutefois, cet essai aura eu l'avantage de montrer que, dans des conditions de vie plutôt défavorables à la végétation, l'aneurine a peut-être agi comme stimulant de la production de nodosités.

Les deux séries de 1945 ont été faites dans des conditions climatiques normales, au printemps et en été. Pour la première série, les conditions étaient identiques à celles de la première expérience. Nous avons apprécié les résultats en comptant sur chaque plante le nombre des nodosités. Mais nous avons bien vite dû nous rendre compte que cette méthode ne donne pas des résultats suffisamment satisfaisants pour la raison suivante: les plantes pour être maintenues sur les grilles qui recouvrent les bacs doivent reposer sur un lit d'humus de quelques centimètres de haut. Or, il se forme déjà de nombreuses racines à nodosités à cet étage. Des particules d'humus restent adhérentes sur ces racines et empêchent un dénombrement absolument exact des nodosités. Nous donnons toutefois ci-dessous, à titre d'information, le résultat statistique obtenu, sans vouloir lui attribuer une valeur absolue:

	Nombre de nodosités	Nombre de nodosités en moyenne par plante
200 exemplaires de luzerne *sans* aneurine	399	1,99
200 exemplaires de luzerne *avec* aneurine	568	2,84
100 exemplaires de trèfle rouge *sans* aneurine	622	6,22
100 exemplaires de trèfle rouge *avec* aneurine	901	9,01

Ayant cultivé dans la même série des haricots, des pois et des sojas, et le dénombrement des nodosités nous paraissant donner des renseignements sujets à caution, nous avons alors sur les haricots et les pois détachés les nodosités, puis, pesé la récolte obtenue. Les cultures de soja n'ayant donné aucune nodosité, avec et sans aneurine, peuvent être exclues de cette statistique:

	Poids de l'ensemble des nodosités
10 exemplaires d'haricots *sans* aneurine	10,5 g
10 exemplaires d'haricots *avec* aneurine	13,4 g
33 exemplaires de pois *sans* aneurine	5,45 g
33 exemplaires de pois *avec* aneurine	1,9 g

Dans cette série, l'aneurine a nettement influencé la production des nodosités des haricots, alors que chez les pois, c'est l'inverse qui s'est produit. On a arrosé 10 fois les semis avec l'eau aneurinée. Quantité totale d'aneurine: 0,05 g.

Enfin, lors du dernier essai exécuté au cours de l'été 1945, nous avons remplacé la couche d'humus par un lit de laine de verre, qui a donné alors toute satisfaction pour l'observation de la culture et le prélèvement des nodosités qui ont été également pesées. Voici le résultat obtenu:

	Poids de l'ensemble des nodosités
28 exemplaires de pois *sans* aneurine	6,1 g
28 exemplaires de pois *avec* aneurine	11,3 g
23 exemplaires d'haricot *sans* aneurine	19,8 g
23 exemplaires d'haricot *avec* aneurine	20,05 g
40 exemplaires de trèfle rouge *sans* aneurine	0,35 g
40 exemplaires de trèfle rouge *avec* aneurine	0,35 g

Cette dernière série nous montre ainsi que l'aneurine a eu une influence favorable sur la production des nodosités des pois, mais qu'elle fut pratiquement nulle chez les haricots et les trèfles rouges.

On a arrosé 9 fois les semis avec de l'eau aneurinée. Total de l'aneurine: 0,005 g.

Conclusions. Sur des légumineuses cultivées dans des cultures sur eau, il semble que l'aneurine peut, dans certains cas, influencer très nettement la production des nodosités des légumineuses en nombre et en poids, tandis que dans d'autres cas, on ne constate aucune différence. Ces essais pourraient avoir une portée pratique considérable, car en favorisant la production de nodosités bactériennes de ces plantes, on augmente par corrélation d'une façon intéressante l'enrichissement en azote des sols dans lesquels on cultive ces plantes améliorantes. Il paraît indiqué de multiplier ces essais préliminaires, afin de fixer les conditions optimales de production des nodosités bactériennes.

H. Guyot

Bâle, le 15 mars 1946.

Summary

In certain cases, the production of bacterial nodules on legumes can be influenced by aneurin. The preliminary trials should be continued in order to establish the most favourable conditions of aneurin action.

Influence de l'humidité sur les cocons du Ver à soie *(Bombyx mori)*

Les expériences suivantes ont été réalisées en juillet-août 1944 avec plus de 200 cocons obtenus au cours d'un élevage massif de vers à soie nourris et entretenus suivant les conseils de Portevin[1] (1943).

Dès la fin du tissage, les cocons contenant la préchrysalide en train d'effectuer sa dernière mue, étaient numérotés, pesés et introduits dans des hygrostats soumis à la température constante de 25° C. La constance des taux hygrométriques dans les hygrostats était obtenue à l'aide de solutions sursaturées de différents sels, suivant la méthode de Buxton[2] (1931) et Zwölfer[3] (1932). Les taux suivants ont été réalisés: 100%, 95%, 85%, 75%, 55%, 35%, 17% et 0% d'humidité relative.

Pendant toute la durée des expériences, les hygrostats furent surveillés chaque matin et chaque soir, en sorte que la durée du développement nymphal put être notée à ½ journée près. Les papillons éclos furent régulièrement pesés entre la 12e et la 18e heure qui suivit leur sortie du cocon.

J'avais souhaité expérimenter avec un plus grand nombre de sujets, mais les faits de guerre m'en ont empêché. Toutefois ces résultats obtenus avec 200 cocons se sont révélés tellement constants qu'ils m'ont paru justifier leur exposé dans une note préliminaire.

Résultats

1° *Mortalité.* Les cocons de *Bombyx mori* fournissent des papillons à tous les taux hygrométriques, aussi bien en atmosphère saturée qu'en air rigoureusement sec. Les échecs sont rares dans toutes les conditions et apparemment sans rapports avec l'humidité.

On peut impunément ouvrir les cocons après la chrysalidation et exposer les chrysalides nues à l'air sec ou humide: la mortalité n'en est point augmentée.

2° *Durée du développement.* A tous les taux hygrométriques, les préchrysalides ayant achevé leur tissage mettent exactement *14 jours* pour donner les adultes. Cette durée, d'une constance remarquable, n'est pas modifiée, si l'on ouvre les cocons et si on expose les cocons directement à l'air.

[1] G. Portevin, Ce qu'il faut savoir des vers à soie. Lechevalier, Paris 1943.

[2] P. A. Buxton, Bull. entom. Res. *22*, 431 (1931).

[3] W. Zwölfer, Z. angew. Entom. *19*, 497 (1932).

3° *Variations pondérales.* Mes résultats sont consignés dans le tableau suivant que l'on comprendra en sachant que:

x = poids des cocons après éclosion (soie + dernière mue + défroque nymphale)
y = poids des papillons (déterminés entre la 12e et la 18e heure après l'éclosion)

} en % du poids initial (soie + prechrysalide)

	Humidités relatives en %							
	100	95	85	75	55	35	17	0
x	12%	11%	12%	11%	11%	11%	12%	12%
y	28%	28%	28%	28%	29%	23%	19%	19%

Ces chiffres montrent clairement que les papillons obtenus dans les conditions très sèches pèsent beaucoup moins que ceux élevés aux taux compris entre 55 et 100% d'humidité relative. Dans la moitié supérieure du gradient hygrométrique, les métamorphoses s'effectuent donc avec un métabolisme identique, non influencé par l'humidité. La sécheresse n'affecte le poids de ces insectes qu'aux valeurs extrêmes, inférieures à 40% d'humidité[1].

Discussion

Mes expériences montrent que les chrysalides de *Bombyx mori* sont, à 25° C, remarquablement indifférentes aux conditions hygrométriques: elles supportent tous les taux d'humidité relative et s'y développent toujours avec la même vitesse. Plusieurs chrysalides de Lépidoptères ont déjà révélé à l'expérience un caractère nettement euryhygre, citons notamment parmi les Bombyciformes, celles de *Malacosoma neustria* (Bekir Mehmet[2] 1935) et aussi celles du *Sphinx pinastri* (Gösswald[3] 1936). On n'en trouvera guère, pourtant, aussi insensibles à la sécheresse que celles de *Bombyx mori* qu'il convient par conséquent de placer à côté des types d'insectes classiquement connus comme les plus euryhygres (*Cimex lectularius, Ephestia kuchniella, Tribolium confusum*).

Cette particularité ne paraît point partagée par les autres stades du ver à soie. En effet, Janisch et Ghabn[4] (1933) ont constaté que les jeunes chenilles sont assez sensibles à la sécheresse et sont nettement favorisées par les taux d'humidité supérieurs à 80%. D'autre part, Nagamori[5] (1927) a montré que l'air très humide permet parfois aux chenilles de ne muer que quatre fois au lieu de cinq et Quajat[6] (1903) observait que les chenilles élevées en air humide produisent plus de soie. Tous ces résultats semblent bien indiquer moins d'indifférence des stades de croissance larvaire vis-à-vis de l'humidité.

On pourrait être tenté d'attribuer au cocon de soie la résistance remarquable des chrysalides de *Bombyx mori* aux conditions d'humidité. Nous avons vu qu'il n'en est rien: extraites de leur cocon, les chrysalides fournissent leur papillon aussi vite et aussi bien. Le cocon ne paraît être d'aucune utilité ici, dans la résistance à la sécheresse. Et pourtant, Ludwig[1] (1942, 1943) étudiant les effets de l'humidité sur deux Saturnides américains, a montré que les cocons sont hygroscopiques et qu'ils peuvent contribuer à maintenir les chrysalides dans des conditions favorables d'humidité. Leur rôle de protection se manifeste très bien dans le cas des chrysalides de *Tropaea luna;* il est beaucoup moins évident dans le cas de celles de *Samia walkeri.* Or ces dernières sont beaucoup plus euryhygres que celles de *Tropaea.* Il en résulte donc que les cocons peuvent avoir un rôle de protection hygrométrique chez certains Lépidoptères; en d'autres cas ils ne correspondent à aucune nécessité à ce point de vue, les chrysalides étant par elles-mêmes assez résistantes aux conditions hygrométriques du milieu.

Je terminerai cette note en remerciant MM. les Prof. Z. M. Bacq et D. Damas, de l'Université de Liége, qui m'ont permis d'effectuer cette recherche dans leurs laboratoires. Je dois aussi ma gratitude à M. le Prof. Dr H. Mislin, de Bâle, qui a bien voulu relire mon manuscrit et m'a fourni diverses suggestions.

Jean Leclercq

Institut L. Frédéricq, Université de Liége, le 18 mars 1946.

Summary

Experiments were carried out to test the effects of relative humidity on prepupae and pupae of the Silkworm, *Bombyx mori* L., at 25° C. It was found that:

(1) duration of prepupal + pupal stages is the same at all relative humidities between 7 and 100%;

(2) mortality seems unaffected in all these humidity conditions;

(3) moths obtained in percentages between 55 and 100% R. H. have the same average wet weight; moths obtained under dryer conditions have a lower average weight (expressed in percentage of initial weights of prepupae);

(4) pupae extracted from their cocoons develop as quickly and as well as pupae in their cocoons.

[1] Notons en passant que les métamorphoses du *Bombyx mori* s'accomplissent avec un «gaspillage» considérable de matière et d'énergie, puisque l'adulte ne représente plus, après son éclosion, que moins des 30 pour-cent du ver à soie à l'avant-dernier stade larvaire.

[2] Bekir Mehmet, Z. angew. Entom. *21*, 501 (1935).

[3] K. Gösswald, Z. angew. Entom. *22*, 521 (1936).

[4] E. Janisch und A. E. Ghabn, Arb. biol. Reichsanst. Ld. Forstwirtschaft, *20*, 245 (1933).

[5] S. Nagamori, Proc. Imper. Acad. Tokyo *3*, 299 (1927).

[6] E. Quajat, Ann. Staz. Bacol. Padova *30*, 85 (1903).

[1] D. Ludwig, Physiol. Zool. *15*, 48 (1942); *16*, 381 (1943).

Die Blutdruckwirkung des N-Isopropyl-nor-adrenalins

(Aleudrin)

Konzett[1] und Rössler[2] (1940, 1941) beschrieben die gegenüber Adrenalin wesentlich verstärkten sympathikomimetischen Wirkungen des Aleudrins und konnten besonders die starke broncholytische Wirkung hervorheben. Auf den Blutdruck aber wirkte das Präparat im Gegensatz zu Adrenalin durch eine periphere Gefäßerweiterung *senkend.* Diese Wirkung ist leicht an verschiedenen Arten und unter verschiedenen Bedingungen zu reproduzieren (Abb. 1a und b). Sie ist im Gegensatz zu der ähnlichen Wirkung des Azetylcholins durch Atropin nicht zu beeinflussen, also *nicht cholinergisch.*

Bei der Prüfung der broncholytischen Wirkung des Aleudrins fiel auf, daß das Präparat den Blutdruck steigerte, wenn der Bronchospasmus durch *Pilocarpin*

[1] H. Konzett, Arch. exper. Path. u. Pharm. *197*, 27, 41, und Klin.Wschr. 1303 (1940).

[2] R. Rössler, Wien. Klin. Wschr. 239 (1941).

hervorgerufen war: Nach einer vorausgehenden Dose von 0,5—1,0 mg/kg Pilocarpin bewirkt Aleudrin an Katzen in Numalnarkose oder an der dekapitierten Katze eine Blutdruck*steigerung*, die in der Form der Adrenalinwirkung ähnlich, quantitativ dieser aber ebenso stark überlegen ist wie die broncholytische Wirkung (Abb. 1c und d). An Kaninchen wird die blutdrucksenkende Wirkung des Aleudrins durch Pilocarpin

a *b* *c* *d*

Abb. 1. Katze dekapitiert, Karotisdruck, Membranmanometer. *a* 0,002 mg/kg Adrenalin; *b* 0,001 mg/kg Aleudrin. Zwischen *b* und *c*: 0,5 mg/kg Pilocarpin; *c* 0,001 mg/kg Aleudrin; *d* 0,002 mg/kg Adrenalin. Zeitlicher Abstand zwischen *b* und *c*: 18 Min. Oben: Zeit in Minuten.

nur stark abgeschwächt, ohne daß eine Steigerung erreicht wird. Durch *Atropin* wird die durch Pilocarpin bewirkte Umkehr der Blutdruckwirkung des Aleudrins an der Katze aufgehoben und die blutdrucksenkende Wirkung wiederhergestellt:

11. Februar 1946, Katze dekapitiert.		Änderungen des Karotisdrucks in mm Hg:
normal	0,002 mg/kg Aleudrin:	— 20
nach *Pilocarpin*	0,002 mg/kg Aleudrin	+ 35
	0,001 mg/kg Aleudrin:	+ 15
nach *Atropin* ...	0,001 mg/kg Aleudrin:	— 15

Auch durch andere parasympathisch erregende Gifte wird die Blutdruckwirkung des Aleudrins in Steigerung umgekehrt, wenn auch nicht immer in gleicher Stärke:

27. Februar 1946, Katze dekapitiert.		Änderungen des Karotisdrucks in mm Hg:
normal	0,002 mg/kg Aleudrin:	— 20
	0,002 mg/kg Adrenalin:	+ 50
nach *Prostigmin*	0,002 mg/kg Aleudrin:	+ 30
	0,001 mg/kg Adrenalin:	+ 45
nach *Atropin* ...	0,002 mg/kg Aleudrin:	— 20
18. Februar 1946, Katze dekapitiert.		
normal	0,001 mg/kg Adrenalin:	+ 45
	0,001 mg/kg Aleudrin:	— 15
nach *Azetylcholin*-Dauerinfusion 0,03/kg/Min. ..	0,001 mg/kg Adrenalin:	+ 45
	0,001 mg/kg Aleudrin:	+ 15
nach *Pilocarpin*	0,001 mg/kg Aleudrin:	+ 35

Die blutdrucksteigernde Wirkung des Aleudrins verschwindet mit dem Abklingen der Wirkungen der parasympathisch erregenden Gifte, nach Pilocarpin nach 1—1½ Stunden. *Nikotin* beeinflußt die blutdrucksenkende Wirkung des Aleudrins nicht. Andrerseits bleibt die blutdrucksteigernde Wirkung des Aleudrins nach Pilocarpin auch am vollständig nikotinisierten Tiere bestehen:

15. März 1946, Katze dekapitiert. Durch etappenweise Dauerinfusion von Nikotin vorbehandelt bis zum Verschwinden der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung; dann 0,5 mg/kg Pilocarpin intravenös unter weiterer Nikotininfusion, 0,1 mg/kg/Min.:

0,3 mg/kg Nikotin:	Karotisdruck:	+ 10 mm Hg
0,001 mg/kg Aleudrin:	,,	+ 65 mm Hg

Auch unter diesen Bedingungen wird die blutdrucksteigernde Wirkung des Aleudrins durch Atropin aufgehoben.

Die blutdrucksteigernde Wirkung des Aleudrins ist demnach keine nikotinartige, also auch keine ganglionäre Wirkung. Da sie durch parasympathisch erregende Gifte hervorgerufen, durch Atropin aber aufgehoben wird, ist sie als *cholinergisch* aufzufassen. Die Feststellung einer cholinergischen blutdrucksteigernden Wirkung darf nicht mehr überraschen, nachdem Forst[1] (1943) nachgewiesen hat, daß die blutdrucksteigernde Wirkung des Cholins auch nach vollständiger Nikotinisierung erhalten bleibt, aber durch Atropin aufgehoben wird. Auch diese Wirkung ist demnach weder als ganglionär noch allgemeiner als nikotinartig, sondern als cholinergisch aufzufassen. Erregende Fasern des Parasympathicus für Kreislauforgane sind seit langem bekannt, und es liegt nahe, daß es sich dabei auch um cholinergische handelt. Es sind indessen auch cholinergische Endapparate ohne parasympathische Nervenverbindungen denkbar. Durch Störung des normalen Gleichgewichts im autonomen System durch eine einseitige Lähmung oder Erregung des einen der antagonistischen Teilsysteme können unerwartete Erscheinungen von Wirkungsumkehr durch Manifestwerden normalerweise unterdrückter Funktionen verstanden werden.

K. Fromherz

Pharmakologisches Laboratorium der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, den 19. März 1946.

Summary

N-Isopropyl-nor-adrenaline (aleudrine), which normally reduces the blood pressure, exerts after treatment with parasympathetic stimulants, especially after pilocarpine, an increase of the blood pressure, which is considerably stronger than that produced by adrenaline. This pressor effect of aleudrine is, contrary to the hypotensive action, cholinergic as it is abolished by atropine, whereas it remains fully unaffected by nicotinization. The pressor effect of aleudrine thus corresponds to the analogous action of choline, the mechanism of which was elucidated by Forst.

[1] A. W. Forst, Arch. exper. Path. u. Pharm. *201*, 261 (1943).

Réponse à la remarque de M. C. Sanz[1] au sujet de notre communication provisoire[2]:

Microméthode potentiométrique pour la détermination de la cholinestérase

Au moment de la rédaction d'une communication provisoire nous n'avions nullement l'intention de donner une revue d'ensemble des méthodes potentiométriques, parues jusqu'à ce jour, pour la détermina-

[1] M. C. Sanz, Exper. *2*, 111 (1946).
[2] A. L. Delaunois et H. Casier, Exper. *2*, 67 (1946).

tion de la cholinestérase, une bibliographie complète cadrant mieux dans un travail *in extenso*.

Certes la littérature que nous avons à notre disposition n'est pas tout à fait complète vu les circonstances actuelles et nous nous excusons auprès de M. C. Sanz, si nous avons omis, à notre insu, de citer sa méthode.

Quant à la méthode de Alles et Hawes[1] nous ne possédons qu'un résumé paru dans les «Chemical Abstracts 1940» qui viennent de nous parvenir. Il n'y a question que du «glass electrode potentiometer».

En parcourant la littérature, nous n'avons trouvé aucun travail mentionnant l'emploi de l'électrode d'antimoine que nous avons utilisée, à moins qu'un travail paru pendant la guerre nous échappe. Dans notre description nous avons voulu mettre en évidence la possibilité de mesurer la cholinestérase au moyen d'une méthode simple et qui permet d'employer une installation potentiométrique présente dans chaque laboratoire. Nous sommes d'accord pour dire que la mesure de la cholinestérase avec l'électrode de verre est très exacte, mais la détermination nécessite une installation toute spéciale, coûteuse et fragile. En plus il faut une certaine habilité et habitude.

Le fait d'utiliser 0,2 cm³ de sérum ne présente, croyons nous, aucun désavantage. Sanz n'utilise que 0,05—0,01 cm³. Nous dirons que sa méthode est une « micro-microméthode ».

Sanz objecte qu'il y a une erreur dans le calcul et que les résultats devraient être multipliés par 4. Ceci est inexact. Il n'y a pas d'erreur de calcul, mais une faute s'est glissée dans le texte. Il faudra remplacer N/200 par 0,02 N. C'est ce dernier titre que nous avons employé dans nos calculs. Nous nous excusons pour cette petite erreur.

A. L. Delaunois et H. Casier

Institut J. F. Heymans de Pharmacodynamie de l'Université de Gand, le 28 mars 1946.

[1] G. A. Alles et R. C. Hawes, J. biol. Chem. *133*, 375 (1940).

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

Einführung in die physiologische Embryologie

F. E. Lehmann, 414 Seiten, 132 Abbildungen
(Verlag Birkhäuser, Basel 1945)
(Fr. 34.— broschiert, Fr. 38.— gebunden)

Seit dem im Jahre 1936 herausgegebenen Buch von H. Spemann «Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung» erschien in deutscher Sprache keine zusammenfassende Darstellung entwicklungsphysiologischer Probleme mehr. Lehmanns Werk ist daher eine überaus willkommene und notwendige Leistung, um so mehr, als es keine Wiederholung der Spemannschen Zusammenfassung bringt und auch gegenüber den neuen Büchern von Needham (1942; «Biochemistry and Morphogenesis») und Brachet (1944; «Embryologie chimique») völlige Selbständigkeit wahrt.

Entsprechend der Forschungsrichtung des Autors, beschäftigt sich das Buch ausschließlich mit der *Frühentwicklung* des Eies bis zur Erreichung der embryonalen Grundgestalt. Dabei beschränkt sich Lehmann auf die Behandlung der *Echinodermen* und *Amphibien*, d. h. jener beiden Entwicklungssysteme, bei denen die Analyse am weitesten vorgedrungen ist. Diese stark begrenzte Stoffauswahl schafft die Voraussetzungen für eine monographische Bearbeitung, die entstellende Vereinfachungen vermeidet und weit über eine lehrbuchmäßige Beschreibung hinausgeht. Überall führt der Text bis an die Grenzen des heute Bekannten. Die Diskussion der offenen Probleme ist ausgezeichnet gelungen und so geführt, daß der zukünftigen Forschung in hohem Maße gedient ist durch gedanklich scharfe Analyse des Erreichten und fruchtbare Anregungen zu neuen Fragestellungen.

Lehmann geht überall aus von der *Entwicklung der normalen Morphologie* (Normogenese), beginnend mit der topischen Organisation der Eisubstanzen. Dann beschreibt er Furchung, Blastulabildung und Gastrulation. Anschließend wird der Seeigelkeim bis zur Vollendung der larvalen *Pluteus*gestalt, der Amphibienkeim bis zur Erreichung des Neurulastadiums verfolgt. Hier schon wird auf die große Bedeutung der gegenseitigen räumlichen Lagerung (Topogenese) der embryonalen Blasteme verwiesen. Die in diesen Abschnitten veröffentlichten *Normentafeln* werden vor allem dem Unterricht zugute kommen.

Auf die Beschreibung der Normogenese folgt eine Besprechung der klassischen *Entwicklungsmechanik*, die mit Isolations- und Defektexperimenten, mit Transplantation und Zentrifugierung arbeitet. Erstmals erfährt hier die *Variabilität im Versuchsergebnis* eine genügende Beachtung. Viele Arbeiten der Entwicklungsmechanik begnügten sich mit der Beschreibung des typischen, d. h. beweisenden Falles. Lehmann zeigt, wie gefährlich solche Vereinfachungen sind und daß eine ansehnliche Streuung geradezu charakteristisch sein kann für experimentell ausgelöste anormogenetische Entwicklungsabläufe. Lehmann hat keine Mühe gescheut, auch alte Arbeiten aus der Frühzeit der experimentellen Entwicklungsforschung genau zu studieren und zahlreiche vergessene Resultate neu zu interpretieren.

Während das entwicklungsmechanische Experiment die an der Embryogenese beteiligten Kräfte feststellen soll, ist es die Aufgabe der «*Physiologischen Embryologie*», die stofflichen, feinbaulichen und enzymatischen Bedingungen dieser Kräfte aufzudecken. Diese von Lehmann durchgeführte Gegenüberstellung von «Entwicklungsmechanik» und «Physiologischer Embryologie» mag didaktische Vorteile bieten; dagegen glaubt der Referent nicht, daß sich eine Abtrennung dieser beiden eng verflochtenen Teilgebiete der Entwicklungsphysiologie bewähren wird, da ja auch ein Eingriff mit Chemikalien als entwicklungsmechanisches Experiment gelten darf.

Die physiologische Embryologie des Seeigelkeims findet eine überaus anregende Würdigung. Die bekannten Ergebnisse der schwedischen Schule (Hörstadius, Runnström) werden von Lehmann unter Verwendung anormogenetischer Typentabellen neu gruppiert und gedeutet.

Hier bietet sich dem Autor erstmals Gelegenheit, seine *neuen Begriffe* des plastischen «Blastemfeldes», des «Funktionszustandes» und «Funktionskomplexes» abzuleiten. Die Brauchbarkeit dieses begrifflichen Rüstzeuges bewährt sich auch in der Behandlung der Amphibien, bei denen LEHMANN zahlreiche Probleme der Frühentwicklung selbst entscheidend gefördert hat.

Besondere Berücksichtigung finden die *überzelligen Strukturen* der Zellgrenzflächen, deren Bedeutung für die Gestaltungsbewegung des Ganzen neuestens von HOLTFRETER nachgewiesen werden konnte. Sodann verwendet LEHMANN die Kräfte der HOLTFRETERschen *Gewebeaffinitäten* zur Erklärung der gestaltbildenden Bewegungs- und Sonderungsprozesse während und nach der Gastrulation. Die phasen- und blastemspezifischen Wirkungen von Lithium- und Rhodanidionen zeigen interessante Parallelen auf zu entsprechenden chemischen Eingriffen in die Seeigelentwicklung. Der Begriff des SPEMANNschen *Organisators* erfährt eine sorgfältige *Revision*. Bei der Deutung der Induktionswirkungen durch chemische Agenzien konnten unlängst erschienene Arbeiten HOLTFRETERS noch nicht berücksichtigt werden. Wie sich jetzt gezeigt hat, war jedenfalls die Warnung LEHMANNS vor einem «pseudochemischen Schematismus» angebracht.

Schließlich diskutiert der Autor die Bedeutung der lokal angereicherten *Eiweiße* und *Sulfhydrilgruppen* für die Determinationsvorgänge und würdigt die Resultate der Stoffwechselbestimmungen (Atmung). Den Mediziner wird sodann interessieren, welche Stellung der Entwicklungsphysiologe zum Problem der *Neoplasmen* und *Teratome* einnimmt.

LEHMANNS Buch stellt keine geringen Anforderungen an den Leser. Wer es ernsthaft studiert, wird dem Autor dankbar sein für die ausgezeichnete und kritische Einführung in Fundamentalprobleme der Entwicklung. Eine Liste der verwendeten Terminologie mit kurzen Begriffserklärungen ist besonders willkommen. Das Literaturverzeichnis berücksichtigt gegen 700 Spezialarbeiten. Die zahlreichen Abbildungen wurden in einheitlicher und klarer Manier gehalten, was der vornehmen Ausstattung des Werkes durch den Verlag zugute kommt.

ERNST HADORN

Über die Gattung *Crumenula sensu* Rehm

mit besonderer Berücksichtigung des *Crumenula*-Triebsterbens der *Pinus*arten

LEOPOLD ETTLINGER

Beiträge zur Kryptogamenflora der Schweiz, X, Heft 1, 73 Seiten, 4 Tafeln (Kommissionsverlag Büchler & Co., Bern 1945) (Fr. 8.—)

Als Triebsterben werden Baumkrankheiten bezeichnet, bei denen die Zweige von der Spitze nach innen absterben. Bei den Kiefernarten (Arven, Föhren usw.) wird dieses Krankheitsbild durch den Askomyzeten *Crumenula abietina* Lgbg. hervorgerufen. Dieser Pilz, der eine vorwiegend nordische Verbreitung besitzt und für das Gebiet der Schweiz bisher nicht nachgewiesen war, wird in der vorliegenden Arbeit für schwere Schädigungen, hauptsächlich an Arven, in einer Aufforstung oberhalb Davos verantwortlich gemacht. Sein Vorkommen wurde aber auch in anderen Landesteilen festgestellt, und Verfasser hält es für wahrscheinlich, daß nicht restlos aufgeklärte Schäden früherer Jahre in verschiedenen Gebirgsaufforstungen ebenfalls auf *Crumenula* zurückzuführen sind. Eine Orientierung über den Pilz anhand der Literatur stößt auf zwei Schwierigkeiten: einerseits wurde bei den Förstern bis etwa 1930 allgemein ein Pilz als Urheber der Krankheit angesehen, der in Wirklichkeit nichts mit ihr zu tun hat, anderseits herrscht bei den Botanikern große Unsicherheit über die Gattung *Crumenula*, ihre Abgrenzung gegenüber anderen Gattungen und die gegenseitige Abgrenzung ihrer Arten. Diesen Fragen ist ein Hauptteil der Arbeit gewidmet. Es wird vorgeschlagen, den Gattungsnamen zum *Nomen conservandum* zu erklären. Zu den drei bisher bekannten Arten gesellt sich als n. sp. *Crumenula laricina*, die auf Lärchen in Gebirgsaufforstungen gefunden wurde und dort nach der Meinung des Autors ein analoges Triebsterben wie *Crumenula abietina* Lgbg. bei den *Pinus*arten hervorruft; der experimentelle Beweis durch Infektionsversuche steht allerdings noch aus. Aus den auffallend niedrigen Temperaturansprüchen der beiden pathogenen Arten lassen sich Erklärungen für Vorkommen und Verbreitung ableiten. Die Arbeit ist vortrefflich illustriert.

O. JAAG

Nova Acta Paracelsica

II. Jahrbuch der Schweizerischen Paracelsus-Gesellschaft 199 S. (Verlag Birkhäuser, Basel 1945) (Fr. 8.50)

Das Zusammentreffen mit der paracelsischen Welt ist für den Uneingeweihten ein eigenartiges Erlebnis. Sie erweckt den gleichen Eindruck der Fremdartigkeit wie diejenige moderner Primitiver; ein wahres Verständnis ist kaum vorstellbar. Man wird sogar dazu neigen, über die Aussagen aus jener Zeit einfach hinwegzugehen. Zu einer solchen Ablehnung mag bis 1914 einiges Recht bestanden haben. Heute dagegen sollte die Lust zur Demonstration unangebrachter Überlegenheit gründlich vergangen sein. Es scheint nämlich, als seien das paracelsische und das moderne Weltbild nur zwei Aspekte ein und derselben, in jedem Falle rätselhaften menschlichen Grundsituation. *Heute* ereignet sich das Unfaßliche, obwohl es Wille und Verstand zu vermeiden und gar zu negieren versuchen. Im *16. Jahrhundert* ereignete es sich gleichfalls, aber Wille und Verstand wandten sich nicht davon ab, sondern erhoben es geradewegs zum Gegenstand ihrer Bemühungen. Der Unterschied zwischen der Anthropologie der Gegenwart und der Renaissance ist in dieser Hinsicht nur graduell, nicht grundsätzlich: in beiden Zeiten findet sie Menschen vor als Werkzeuge irrationaler Mächte.

Betrachten wir das Material, das von der Paracelsus-Forschung zutage gebracht wird, unter diesem Gesichtspunkt, so wird sich bei seiner sachlichen Prüfung manches finden, was sich zum Verständnis auch der heutigen Situation eignet. Man hat ja einigen Anlaß zu der Vermutung, der Mensch sei derart vielschichtig, daß seine Gestalt als ein *Ganzes* noch nicht einmal umgrenzt ist, geschweige denn zu einem Objekt naturwissenschaftlicher Forschung erwählt werden kann.

Als Beiträge zu diesem Thema enthält das II. Jahrbuch der Schweizerischen Paracelsus-Gesellschaft die folgenden Arbeiten:

K. BITTEL:	Die Basler Lektur des Theophrast
B. DE TELEPNEF:	Paracelsus auf den deutschen Hochschulen.
R. HENGGELER:	Alte und neue Paracelsusmedaillen.
E. JAECKLE:	Paracelsus und Agrippa von Nettersheim.
J. STREBEL:	Die paracelsische Astrologie.

R. Allendy: La psychiatrie de Paracelse.
D. Brinkmann: Paracelsus und die moderne Technik.
J. Strebel: Prolegomena zum paracelsischen Buch über die Elementargeister.
J. Strebel: Zur Echtheitsfrage des «Liber de fundamento scientiarum sapientiaeque».

H. Birkhäuser

Grundlagen der Stereochemie

P. Niggli, 267 Seiten, 207 Abbildungen
(Verlag Birkhäuser, Basel 1945)
(Fr. 28.50 broschiert, Fr. 32.50 gebunden)

Die Entwicklung der Stereochemie hat seit Le Bel, van 't Hoff und A. Werner gewaltige Fortschritte gemacht. Man denke an die Bedeutung, welche stereochemische Vorstellungen auf dem Gebiete des Molekülbaues, speziell der organischen Verbindungen, aber auch der Salze und der Metalle erlangt haben! Es fehlte aber bisher eine konsequente, systematische Lehre der möglichen Konfigurationen. Dies ist um so merkwürdiger, als eine lückenlose mathematische Behandlung der einschlägigen geometrischen Probleme auf einem Teilgebiet der Chemie, nämlich dem der Kristallverbindungen, bereits vorlag. Zwischen den Punktkonfigurationen, die im Endlichen ihren natürlichen Abschluß finden (Moleküle), und den ins Unendliche weisenden kristallinen Konfigurationen gibt es ja tatsächlich keine Schranken. Eine Stereochemie im weitesten Sinne des Wortes umfaßt alle Aggregationsformen materieller Teilchen, also neben den kristallinen vor allem auch die molekularen.

Niggli versucht nun im ersten Teil seines Buches die Grundlage einer allgemeinen Symmetrielehre der molekularen und kristallinen Punktkonfigurationen zu entwickeln, wobei er an die Terminologie und Systematik der Kristallographie anknüpft. Die Berechtigung für dieses Vorgehen ergibt sich aus den oben angedeuteten Zusammenhängen. Dieser Teil des Buches setzt einige kristallographische Kenntnisse und ein beträchtliches Abstraktionsvermögen voraus.

Beachtenswert ist die scharfe Trennung des rein geometrischen Teils von den Fragen nach der Bindungsart und den valenzchemischen Eigenschaften, Fragen, die sich erheben, sobald in den abgeleiteten Konfigurationsschemata die Punkte durch materielle Teilchen (Atome, Ionen, Moleküle) ersetzt werden. Wir möchten vor allem die Chemiker hinweisen auf die klare Abgrenzung der Begriffe Koordinationszahl, Koordinationsschema und -polyeder und besonders auf die in der Chemie viel zu wenig beachtete Unterscheidung des (rein geometrischen) Koordinations- und des Valenzschemas.

Im weiteren werden die verschiedenen Bindungsarten eingehend erläutert, wobei die möglichen Verteilungen der Elektronen durch eine neue Zahlensymbolik sehr übersichtlich dargestellt sind. Die Betrachtung der Resonanzerscheinungen leitet über zu den Beziehungen zwischen den verschiedenen Bindungsarten, die in ihren Grundzügen vorzüglich herausgearbeitet werden. Überhaupt bietet das Buch in diesen und den übrigen Abschnitten auch dem mit dem Stoff vertrauten Forscher und Lehrer eine Fülle von interessanten Ausblicken.

Eine wesentliche (und notwendige!) Ergänzung zum Text bilden die zahlreichen und ausgezeichneten Illustrationen.

P. Bearth

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia majorum

Ein Physiologenstreit vor 200 Jahren

Am 28. April 1746 beantwortete Albrecht Haller in Göttingen einen Brief, den der berühmte Nürnberger Arzt Christoph Jakob Trew (1696–1769) vor längerer Zeit an ihn gerichtet hatte. Er benützte diese Gelegenheit dazu, um dem Präsidenten der Kaiserlich Leopoldinischen Akademie der Naturforscher – ein Amt, das Trew erst kurz vorher angetreten haben muß – von seinen neuesten Forschungen zu berichten. Gleichzeitig ermahnte er ihn, die in seinem Besitz befindlichen «Gessnerschen Schätze» (gemeint ist der botanische Nachlaß von Conrad Gessner), zur allgemeinen Freude der Wissenschafter bald herauszugeben. Haller beabsichtigte wohl mit seinem Schreiben, den befreundeten Arzt zum Schiedsrichter gegenüber seinem hartnäckigen Gegner Georg Erhard Hamberger (1697 bis 1755) aufzurufen. Dieser Gelehrte, der Professor in Jena war und bei der Besetzung des Lehrstuhls der Anatomie in Göttingen gegenüber dem jüngeren Haller zurückgesetzt worden war, hatte in einer Abhandlung über den Mechanismus der Atmung im Jahre 1727 folgende Ansicht vertreten: Die Exspiration kommt dadurch zustande, daß die in den Pleurasäcken (Pleuraraum) enthaltene Luft beim Ausatmen komprimiert wird. Die Einengung des lufthaltigen Raumes um die Lunge herum wird dadurch bewirkt, daß die inneren Intercostalmuskeln die Rippen nach unten ziehen. Diese Ansicht suchte Hamberger durch ein mechanisches Modell zu begründen. Seine ganze Beweisführung läßt den Jenaer Gelehrten als einseitigen Iatrophysiker erkennen, der schon längst bekannte Tatsachen einer doktrinär verfochtenen Theorie anzupassen suchte, bei der er sich offenbar auf die Autorität Robert Boyles berufen konnte.

Denn schon Galen hatte, nachdem die hippokratische Medizin und die Alexandriner Ärzte die Atemorgane erstmals beschrieben hatten, den rein passiven Charakter der Exspiration und die Betätigung der Zwischenrippenmuskeln bei der Inspiration richtig erkannt. Eingehendere Studien hatte dann Fabricius ab Aquapendente (1615) angestellt; durch Borelli (1680) waren die einzelnen Faktoren bei der Bewegung genau analysiert worden. Daß die Pleuraspalte luftleer ist, war auch Franciscus Sylvius bekannt, der in seiner Abhandlung «*De respiratione usuque pulmonis*» (1660) auch den durch die Verletzung der Pleura entstandenen «Kollaps» der Lunge beschrieb. Diese Arbeit gehört übrigens zum besten, was der große Holländer Arzt auf anatomischem Gebiet geleistet hat und würde eine eingehendere Würdigung verdienen. Alle diese Kenntnisse waren jedoch auf rein anatomischem Weg gewonnen worden und bedurften noch des Beweises am lebenden Objekt.

In ein neues Stadium trat die ganze Frage der Atem-

mechanik durch die Dissertation des Basler Physikers Daniel Bernoulli (1721), der die von Borelli gewonnenen Ergebnisse über das Atemvolumen teilweise widerlegte und den Nachweis zu erbringen suchte, daß auch die *Intercostales interni* zur Inspiration beitragen. Die von Hamberger scheinbar bewiesene Anschauung schien allerdings durch die Experimente von Stephen Hales (1733) bestätigt zu werden. Ja einige Zeitgenossen schrieben sogar der Lunge eine vom Thorax unabhängige Bewegung zu (William Houston, François Bremond). Alle diese Irrtümer wurden endlich durch die Versuche Boerhaaves und Hallers widerlegt, über die der berühmte Arzt in den von Haller herausgegebenen «*Praelectiones academicae*» (1744) erstmals berichtete.

In dem Brief an Trew schilderte Haller zusammenfassend diese Versuche (abgedruckt in: Alb. v. Haller, *Opuscula sua anatomica de respiratione*, Göttingen 1751, p. 37–62), die namentlich die beiden am meisten umstrittenen Fragen: ob der Pleuraraum lufthaltig sei und inwiefern sich die inneren Interkostalmuskeln an der Atmung beteiligen, gegenüber Hamberger entscheiden sollten. Sprengel schreibt in seinem Handbuch (Bd. 5, 1828, p. 128) über Haller und dessen Schrift: «Dieser lieferte in seiner trefflichen Widerlegung dieser Streitschriften ein höchst nachahmungswürdiges Muster von Mäßigung, nüchterner und besonnener Prüfung durch Gründe, welche Versuche und Erfahrung an die Hand gaben, und zeigte dergestalt auf das einleuchtendste, wie weit erhaben über alle Demonstrationen *a priori* die Beweisgründe sind, die die Erfahrung liefert.» Auf Grund unzähliger Beobachtungen stehe fest, daß die Pleura der Thoraxwand direkt anliege, daß keine Spur von Luft in Form eines Zwischenraumes oder einer Blase vorhanden sei; ganz anders seien die Verhältnisse dagegen nach Verletzung des Thorax: sogleich sinke die Lunge zusammen und lege sich der Wirbelsäule unmittelbar an, wie seine Experimente an zehn verschieden alten Hunden, an vier Katzen und Ziegenböckchen ergeben hätten. Ebensowenig befinde sich im Mediastinum des lebenden Tieres irgendwelche Luft. Dies hatte Haller auf Grund einer sinnreichen Versuchsanordnung (Freilegung einer Thoraxhälfte und ähnliches) beobachtet. Die zweite Frage suchte Haller dadurch zu entscheiden, daß er statt des künstlichen Modells von Hamberger ein der Natur entsprechendes Modell verwendete, nämlich einen «knöchernen, menschlichen Thorax mit intakten Ligamenten und (Rippen-)Knorpeln». Durch Drähte, die in bestimmter Weise um die Rippen gelegt wurden, ersetzte er die die Rippen hebenden Interkostalmuskeln; so konnte er den Bewegungsmechanismus und die Exkursionen der einzelnen Rippen verfolgen. Insbesondere ließ sich zeigen, daß bei Loslassen der Drähte die Rippen von selber nach unten sanken.

Als Hamberger daraufhin Haller wiederum in geradezu ehrenrühriger Weise angriff, verteidigte sich der Göttinger Gelehrte in einer weiteren ebenso sachlichen Abhandlung (a. a. O., S. 67–100). Wie Haller selber sagt, hatte der Streit nachgerade hohe Wellen geworfen. Die meisten Forscher stellten sich eindeutig auf Hallers Seite. Trotzdem hielt dieser eine letzte Entscheidung für nötig. Von besonderem Interesse ist der im 38. Kapitel seiner zweiten Schrift wiedergegebene Versuch. Der «in der Botanik und den Humaniora sehr erfahrene D. Ramspeck», der auf der Rückreise von Berlin in Göttingen angekehrt war – bei diesem Gast handelt es sich um den Mediziner Jak. Christoph Ramspeck (1722–1797), der 1748 zum Professor der Eloquenz in Basel gewählt wurde –, habe ihn auf einen Versuch von Joh. Nath. Lieberkühn (in Berlin) aufmerksam gemacht. Beim Untertauchen eines lebenden oder toten Tieres unter das Wasser steigen bei Eröffnung des Thorax Blasen auf, wenn sich Luft darin befinde. Haller wiederholte dieses Experiment an jungen Hunden viermal, ohne daß sich irgendwelche Blasen zeigten. Auch von anderer Seite wurden der Befund Hallers bestätigt, so daß Hambergers Einspruch dagegen seine Wirkung verfehlte. Gegen dieses eindeutige Experiment mußte jeder weitere Widerstand Hambergers nutzlos erscheinen. Und damit war eine Streitfrage entschieden, die die Gemüter während Jahrzehnten aufs lebhafteste beschäftigt hatte.

H. Buess

Kongreß

Unter dem Vorsitz von R. Geigy wurde am 23. und 24. März 1946 in Basel die Jahresversammlung der Schweizerischen Zoologischen Gesellschaft[1] abgehalten. Die wissenschaftlichen Mitteilungen betrafen zytologische, histologische, parasitologische, entwicklungsphysiologische, genetische und biologische Probleme. Im Mittelpunkt des Kongresses standen die beiden Hauptvorträge über die Struktur und den Aufbau der Tiersozietäten.

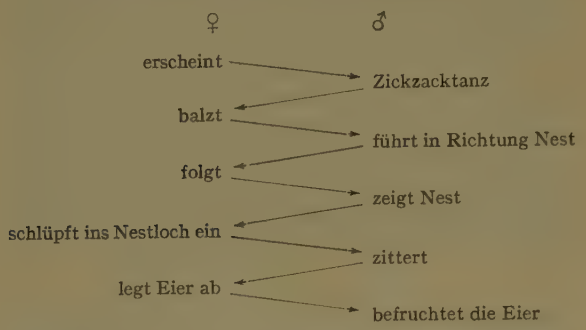
P.-P. Grassé (Paris) sprach über die Struktur von Sozietäten bei Wirbellosen[2] und behandelte vor allem die Verhältnisse bei den höchstorganisierten dauerhaften Familiengesellschaften der Insekten. Die sozialen Koordinationen und die Individuenrelationen drängen zur Analyse der sozialen Regulationsmechanismen, die z. B. in den morphologisch und funktionell differenzierten Termitenkasten wirksam sind. Die Determination der Bildung der Einzelkasten ist noch ungeklärt. Die letzten Untersuchungen sprechen eher für eine trophische Genese. Das Gleichgewicht, welches zwischen Fruchtbarkeit der Termitenkönigin und ihrem Volk besteht, die numerische Relation, welche zwischen den verschiedenen Kasten nachzuweisen ist, wie auch die Rolle der sensorischen Stimulationen, führten den Redner zur Diskussion der Wirksamkeit „sozialer Hormone", zu einer physiologisch verstandenen Tiersoziologie. N. Tinbergen (Leyden) berichtete über die wechselseitige Beeinflussung der Individuen von Wirbeltiergemeinschaften, die im allgemeinen nicht unmittelbar, sondern durch Reizung der Rezeptoren des Reaktors seitens der Effektoren des Aktors zustande kommt. Die besonderen, dieser Zusammenarbeit dienenden Effektoren wirken als «Auslöser» und sind der rezeptorischen Kapazität des Reaktors angepaßt. Der Vortragende führte aus, daß diese Auslöser zu ihrem Wirksamwerden nur weniger Merkmale bedürfen und sozusagen ein Abbild des angeborenen auslösenden Schemas sind. Bei erlernten Reaktionen hingegen werden stets viele Merkmale beansprucht (Komplexqualität). Intensions- und Übersprungsbewegungen, die zudem ritualisiert werden, lassen die Spezialisierung der Auslöser erkennen. Nach der Analyse der Auslöser-Reaktions-Beziehung ging Tinbergen zu der Betrachtung der Tiergemeinschaft als Ganzes über, die er auf experimentell erwiesenen kausalen Beziehungen basierte. Das Paarungsverhalten des Stichlings z. B. er-

[1] Die Kongreßmitteilungen erscheinen im Band *53*, 3 (1946) der Revue suisse de Zoologie.

[2] Vergleiche: Exper. *2*, 77 (1946).

weist sich als reziproke Kettenreaktion, die aus 9 gut analysierbaren Elementen besteht.

Die Aktionen folgen sich zwangsmäßig.



Jeder Pfeil repräsentiert einen im Versuch ermittelten Kausalkonnex.

Einige dieser Reaktionen erfolgen erst nach wiederholter Darbietung des Auslösers. Der Verhaltensforscher hob hervor, daß solche Summierung (Summation!) ein wichtiger koordinativer Bestandteil zum Erreichen der überindividuellen Ganzheit ist. Der Anschluß der Tiersoziologie an die Nervenphysiologie (v. Holst) wurde angestrebt. M.

REGENERATIONES

Akademie der Wissenschaften in Wien

Tätigkeit der Mathematisch-Naturwissenschaftl. Klasse im Jahre 1945

Trotz der Ungunst der Zeiten hat die Wiener Akademie im Jahre 1945 ihr Arbeitsprogramm weitgehend durchgeführt. Ihr schönes Heim im Herzen der Wiener Altstadt am Universitätsplatz ist zwar erheblich beschädigt, gestattet aber die Durchführung von Sitzungen und der nötigen Organisationsarbeiten; die Schätze der Bibliothek können größtenteils als gerettet gelten.

Der Personalbestand — durch auffallend zahlreiche Todesfälle, außerdem in Auswirkung der politischen Ereignisse geschwächt — hat sich durch die Wiederinkraftsetzung der Mitgliederschaft vieler 1938 ausgeschiedener Mitglieder sowie durch Zuwahlen bereits wieder etwa auf den normalen Stand gehoben. Kurz nach der Befreiung konnten schon am 18. Mai als interimistischer Leiter E. Späth (Chemie) und als sein Stellvertreter R. Meister (Philosophie und Pädagogik) gewählt werden. Am 30. Oktober erfolgte die endgültige Wahl der beiden Genannten zum Präsidenten bzw. Vizepräsidenten. Generalsekretär ist J. Keil (Alte Geschichte), Sekretär A. Prey (Astronomie).

In der gleichen Sitzung wurde der *Rudolf-Wegscheider-Preis* an Dr. Friedrich Galinovsky, Wien, für seine biochemischen Arbeiten verliehen.

In allernächster Zeit wird der *Almanach für 1944*, dessen Erscheinen sich durch die Kriegsschäden, die die Staatsdruckerei erlitten hat, verzögerte, herauskommen; ihm wird sehr bald der Band für 1945 folgen. Man wird in den beiden Bänden die gewohnte erschöpfende Information über den Gesamtstand der Akademie, Tätigkeitsberichte, Nekrologe, Ansprachen und Vorträge in den betreffenden Jahren finden.

Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse hat 1945 neun Sitzungen abgehalten. Die Veröffentlichung der Sitzungsberichte ist weitgehend vorbereitet; speziell die ersten Hefte des Teils IIb, dessen Inhalt gleichzeitig — wie früher — in Form der *Monatshefte für Chemie* herauskommt, werden in allernächster Zeit vorliegen.

Die Ausgabe des Bandes 106 der *Denkschriften*, in denen laufend umfangreiche Arbeiten veröffentlicht werden, konnte fortgesetzt werden.

Im Jahre 1945 sind folgende Hefte erschienen:

«Geologische Formenwelt und Baugeschichte des östlichen Karwendelgebirges», von Otto Ampferer;

«Die Möglichkeit von Polhöhenschwankungen infolge von Gezeiten der festen Erdkruste», von Richard Schumann;

«Über die harte Hirnhaut und ihre Fortsetzung bei den Säugetieren nebst Angaben über die Lagebezeichnung der einzelnen Hirnteile dieser Tiere zueinander, zu den Fortsätzen der harten Hirnhaut und zur Schädelkapsel»; und

«Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der kraniozerebralen Topographie des Menschen», von Ferdinand Hochstetter.

Wegen Druck- und Papierschwierigkeiten ist der «*Anzeiger*» noch rückständig, dessen Hefte sonst schon wenige Tage nach jeder Sitzung ausgegeben werden. Der «Anzeiger» wird für das gesamte Jahr 1945 nachgeliefert, ist im Satz fertig und wird in aller Kürze zum Versand kommen (in Kommission bei Springer-Verlag, Wien). Schon für die nächsten Sitzungen ist die früher übliche pünktliche Ausgabe des «Anzeigers» zu erwarten.

Kurze Zusammenstellung der 1945 vorgelegten Arbeiten:

Die mit * gezeichneten Arbeiten werden in den Sitzungsberichten der Klasse ausführlich erscheinen; die übrigen sind kurze, nur für den «Anzeiger» bestimmte Mitteilungen.

* E. Herz, K. W. F. Kohlrausch und H. Seewann-Albert (Graz): «Studien zum Raman-Effekt, Mitteilung 167: Benzolderivate XXVI».

* H. Wambacher (Wien): «Über ein sicher identifiziertes Teilchen aus einer Höhenstrahlenzertrümmerung».

K. Höfler (Wien): «Über Trockenhärtung und Härtungsgrenzen des Protoplasmas einiger Lebermoose».

K. Höfler (Wien): «Einige Permeabilitätsversuche an Lebermoosen», und E. Pecksieder (Wien): «Permeabilitätsstudien an Lebermoosen».

W. Holzer und K. Polzer (Wien): «Rheokardiographie, ein Verfahren der Kreislaufforschung mit Hilfe der kreislaufbedingten Widerstandsschwankungen des Körpers».

St. Meyer (Wien): «Über die Radium-Standardpräparate».

O. Hönigschmidt † (München): «Geschichte und Herstellung der primären Radium-Standards».

B. Karlik und T. Bernert (Wien): «Zur Entstehung des Ekajodisotops 85^{218} in der Radiumreihe».

* H. Börsch (Wien): «Über die Möglichkeit der Abbildung von Atomen im Elektronenmikroskop I (elastische Streuung)».

* I. Obiditsch-Mayer (Wien): «Über das Verhalten des ‚lokalen Amyloids' im Fluoreszenzmikroskop».

* H. Maier (Wien): «Ein neuer Weg zur Erkennung von Tumoren».

M. Fossel (Wien): «Über die Urease der menschlichen Magenschleimhaut».

L. Ebert

Deutschsprachige Zeitschrift

In Wiesbaden erscheint seit Januar 1946 in der Dietrichschen Verlagsbuchhandlung die *Zeitschrift für Naturforschung*. Die Herausgeber sind der Physiker A. Sommerfeld, der Chemiker K. Clusius und der Biologe A. Kühn. Bei monatlichem Erscheinen dürfte die neue Zeitschrift «Die Naturwissenschaften» ersetzen.

SECALE-ALKALOIDE SANDOZ

Die Chemiker und Pharmakologen der Sandoz AG. sind an der Aufklärung der Mutterkorn-Chemie und -Pharmakologie führend beteiligt.

1918 *Ergotamin*
Ergotaminin

1935 *Ergobasin* (Ergonovin, Ergometrin)
Erste genaue Bestimmung der Bruttoformel

1936 *Erste Partialsynthese* (Ergobasin) eines Mutterkornalkaloids

1937 *Partialsynthese von Homologen* des Ergobasins (*Methylergobasin* usw.)

1937 *Ergocristin*
Ergocristinin

1940 *Dihydroergotamin*, partielle Hydrierung der Alkaloide der Ergotamingruppe

1942 *Aufklärung des Ergotoxins* als Alkaloidgemisch von Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin

1942 *Ergokryptin*
Ergokryptinin

1942 *Ergocornin*
Ergocorninin

SANDOZ

Watte

für technische Zwecke in Paketen, Rollen und Blättern, ungeleimt und geleimt

Filter

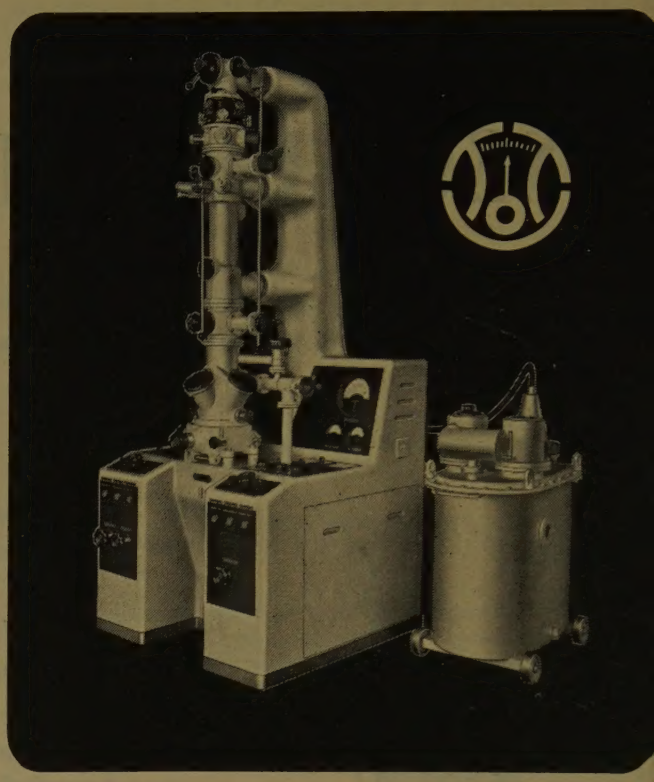
aus chemisch reiner Baumwollwatte. Kurze Durchlaufzeit. Vollständige Filtration auch bei sehr dünnflüssigen oder heißen Flüssigkeiten

FLAWA

SCHWEIZER VERBANDSTOFF- UND WATTEFABRIKEN AG., FLAWIL

ELEKTRONENMIKROSKOP

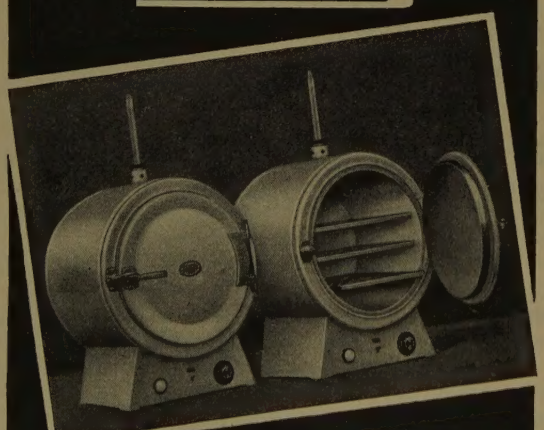
ausgestellt neben vielen anderen elektrischen und thermischen Meßinstrumenten an der Muba 1946, Halle V, Stand 1232



Trüb, Täuber & Co. AG.

Fabrik elektrischer Meßinstrumente und wissenschaftlicher Apparate, Zürich

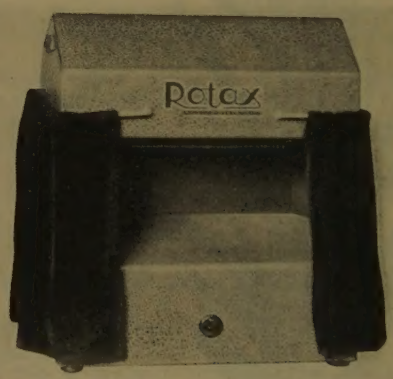
Salvis



ELEKTRISCHE WÄRMEGERÄTE FÜR LABORATORIEN

SALVIS AG. LUZERN

FABRIK ELEKTR. APPARATE



Ultraviolett-Analysen-Quarzlampe

für rasche und genaue Untersuchungen auf den Gebieten der Lebensmittelkontrolle, Textilfärberei, Gerberei, Gummi, Lackfarben, Edelsteine etc.

Verlangen Sie Offerte

CARL KIRCHNER AG., BERN

Telephon 2 45 97 Freiestraße 12

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;

2. kurze *vorläufige Mitteilungen* aufzunehmen;

3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;

2. *brevi relazioni;*

3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni*, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

«Experientia»

1. publiera des *articles originaux* écrits dans une des langues principales sur les recherches scientifiques récentes;

2. publiera de *brèves communications;*

3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.*

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;

2. to publish *brief reports;*

3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

EXPER.

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Das Jahresabonnement kostet in der Schweiz Fr. 20.—; im Ausland Fr. 24.—. Preise in Schweizer Währung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 25 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 20. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 100 Gratisseparatabzüge im Format 14,5 × 21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: 1/1 Seite Fr. 200.—, 1/2 Seite Fr. 120.—, 1/4 Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen*, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

---

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an fr. 20.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 24.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 25 jours avant la parution, c'est-à-dire le 20 du mois pour le numéro du mois suivant.

Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture, s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: 1/1 page fr. 200.—, 1/2 page fr. 120.—, 1/4 page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhæuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta a ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla Casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo è di fr. 20.— per la Svizzera; all'estero fr. 24.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sopraindicata Casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 25 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 20 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5 × 21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: 1/1 pag. fr. 200.—, 1/2 pag. fr. 120.—, 1/4 pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen*, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«Experientia» si stampa in Isvizzera.

Casa editrice Birkhæuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstraße 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.—, by annual subscription by inland-mail fr. 20.—; other countries fr. 24.—. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 20th of the preceding month.

The authors receive, on request, 100 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge.

For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: 1/1 page frs. 200.—, 1/2 page frs. 120.—, 1/4 page frs. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstraße 15, Phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

Expérience et méthode scientifique: Telles sont les normes qui régissent la fabrication et le contrôle de nos produits. C'est pourquoi efficacité, innocuité et sécurité restent les caractéristiques de la marque CIBA.

CIBA

SOCIÉTÉ ANONYME, BÂLE